(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 439**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2016 E 21153153 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023 EP 3888658**

(54) Título: **Compuestos inhibidores de EIF4-A y métodos relacionados con los mismos**

(30) Prioridad:

25.11.2015 US 201562259828 P
10.05.2016 US 201662334149 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2024

(73) Titular/es:

EFFECTOR THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
142 North Cedros Avenue, Suite B
Solana Beach, CA 92075, US

(72) Inventor/es:

ERNST, JUSTIN, T.;
REICH, SIEGFRIED, H.;
SPRENGELER, PAUL, A.;
TRAN, CHINH;
PACKARD, GARRICK, KENNETH;
XIANG, ALAN, XIN;
NILEWSKI, CHRISTIAN y
MICHELS, THEODORE

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Compuestos inhibidores de EIF4-A y métodos relacionados con los mismos

Campo

La presente invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad como inhibidores del factor de iniciación eucariota 4A (eIF4A), tales como eIF4AI y eIF4AII y un agente quimioterapéutico así como a composiciones relacionadas como agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de enfermedades dependientes de eIF4A, incluyendo el tratamiento de cáncer. También se describen en el presente documento métodos para usar los compuestos de la invención y un agente quimioterapéutico como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades dependientes de eIF4A, incluyendo el tratamiento del cáncer.

Antecedentes

La traducción es el proceso donde la secuencia de un ARNm dirige la síntesis de una proteína específica. La traducción de la mayoría de los ARNm celulares, y en especial aquellos que contienen 5'-UTR altamente estructuradas o un elemento IRES, depende de la formación de un complejo funcional de eIF4F (factor de iniciación eucariota 4F) que consiste en eIF4A, eIF4E y eIF4G. A. Marintchev et al., *Cell*, 2009; 136, 447-460. Estas proteínas eIF4 están implicadas en la fase de inicio de la traducción y ayudan a catalizar el reclutamiento de ARNm a la subunidad ribosómica 40S para formar el complejo de iniciación 48S. El eIF4F reconoce la estructura de grupo terminal en el extremo 5' del ARNm a través del eIF4E, desenrolla la estructura secundaria de la región 5'-UTR a través de la actividad de helicasa del eIF4A y se une al complejo 43S a través de interacciones entre eIF4G y eIF3. A. Parsyan et al., Nature Reviews, *Molecular Cell Biology*, 2011; 12, 235-245.

El factor de inicio de la traducción eIF4A es un miembro de la familia "caja DEAD" de helicasas dependientes de ATP que actúa como una ATPasa dependiente de ARN y una ARN helicasa dependiente de ATP para facilitar la unión del ARNm al ribosoma como parte del complejo eIF4F. El eIF4A consiste en dos dominios distintos conectados a través de un conector corto que son ambos necesarios para el funcionamiento. La actividad enzimática del eIF4A se estimula por la formación de un complejo estable con eIF4G. La actividad de helicasa de eIF4A sea solo o como parte del complejo de eIF4F aumenta a través de una interacción transitoria con eIF4B. El eIF4A existe como una forma libre ($eIF4A_f$) y como una subunidad del eIF4F ($eIF4A_c$) y se cree que cicla a través del complejo eIF4F durante el inicio. Cuando está unido en el complejo eIF4F, eIF4Ac es ~20 veces más eficaz como una ARN helicasa que cuando se encuentra solo, lo que conduce a la propuesta de que el $eIF4A_c$ es la helicasa funcional para el inicio de la traducción. Se cree que la actividad de helicasa del eIF4F (a través de $eIF4A_c$) desenrolla la estructura secundaria local en la 5'UTR de los ARNm para facilitar el reclutamiento de ribosomas dependiente del grupo terminal. Véase, p. ej., U. Harms et al., *Nucleic Acids Research*, 2014; 1-12; A. Andreou et al., *RNA Biology*, 2013; 10, 19-32.

Hay tres miembros de la familia eIF4A: eIF4AI, eIF4AII y eIF4AIII. El eIF4AI y eIF4AII muestran 90-95% de similitud a nivel de aminoácidos, están implicados en la traducción y son esenciales para el crecimiento y el desarrollo. Además de su papel en el inicio de la traducción, la isoforma eIF4AII también se ha implicado en el silenciamiento de ARNm mediado por microARN. El eIF4AIII es 65% similar a las otras dos isoformas y está implicado en la desintegración mediada por secuencias sin sentido. Las tres isoformas del eIF4A son miembros de la familia de proteínas ARN helicasa putativas de caja DEAD que se caracterizan por siete motivos de secuencia de aminoácidos altamente conservados implicados en la remodelación del ARN. Estas proteínas están implicadas en prácticamente todos los aspectos del metabolismo del ARN celular, incluyendo la biogénesis del ribosoma, corte y empalme, traducción y degradación del ARNm.

El eIF4A regula selectivamente la traducción de un subconjunto de ARNm. Esta selectividad es un resultado de elementos estructurales y motivos de reconocimiento de secuencia que se encuentran dentro de la 5'-UTR del ARNm. La inhibición de la traducción también puede ser regulada por el supresor tumoral de muerte celular programada 4 (PDCD4). PDCD4 es un regulador negativo de la traducción que se une y secuestra el eIF4A. La asociación de PDCD4 con eIF4A induce un cambio conformacional que evita que el eIF4G se una con el eIF4A inhibiendo el inicio de la traducción. C. Suzuki et al., *PNAS*, 2008; 105, 3274-3279.

La regulación de la traducción es un campo cada vez más importante, ya que tiene implicaciones en una variedad de enfermedades. El inicio de la traducción es limitante de la velocidad y depende de los factores de iniciación eucariotas. En muchos cánceres se han observado alteraciones en la expresión del eIF4A o factores (es decir, eIF4E, eIF4B y PDCD4) que alteran su actividad. El eIF4E es un oncogén consolidado que regula la traducción de ARNm oncogénicos con 5'-UTR largas o estructuradas. La sobreexpresión del eIF4A, eIF4E y eIF4B se ha asociado con un mal pronóstico en las indicaciones de enfermedades que incluyen linfoma, cáncer de pulmón, colon, hígado, ovario y mama. La disminución de la expresión de PDCD4 se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer que incluyen pulmón, colon e hígado. Los niveles altos de PDCD4 se han asociado con buenos resultados en ciertos tipos de cáncer de mama. Véase M. Bhat, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014; 14 261-278; A Modelska et al., *Cell Death and Disease*, 2015; 6, e1603.

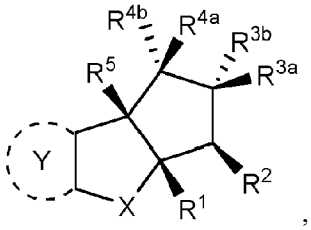
El documento WO 2013/170257 A1 se refiere a un método para tratar cánceres que expresan MUC1 por administración de inhibidores de helicasa eIF4A. Estos inhibidores se pueden combinar con péptidos que inhiben la oligomerización de MUC1 o con otras terapias anticáncer convencionales tales como quimioterapia, radioterapia y terapias quirúrgicas. La publicación de Mi Qiuwen et al., *Anticancer Research*, vol. 26, nº. 2A páginas 947-952 se refieren a rocaglol que induce apoptosis y detención del ciclo celular en células LNCaP. El documento US 8 404 088 B2 se refiere a la síntesis de compuestos de la familia de rocaglamida y productos naturales relacionados. El enfoque sintético en general implica la generación fotoquímica de una especie de oxidopirilio a partir de un derivado de 3-hidroxicromona seguido de una cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de la especie de oxidopirilio a un dipolarófilo en presencia de un derivado de TADDOL. Este enfoque se puede usar para la formación de aductos que contienen una estructura de núcleo de aglain. También se proporcionan métodos para la conversión de estructuras de núcleo de aglain en sistemas de anillo aglain, rocaglamida y forbaglin. El documento US 8 404 088 B2 también se refiere al uso de derivados de rocaglamida/aglain/forbaglin para la fabricación de medicamentos para usar en el tratamiento de cáncer o afecciones cancerosas, trastornos asociados con hiperproliferación celular o afecciones dependientes de NF-κB.

Por consiguiente, aunque se han hecho avances en este campo, sigue existiendo una necesidad significativa en la técnica de compuestos que inhiban específicamente la actividad del eFl4A, en particular con respecto a la función del eIF4A en la regulación de las rutas del cáncer, así como para la composición y los métodos asociados. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Resumen

La presente invención se dirige a compuestos que inhiben o modulan la actividad del eIF4A, así como a estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, y un agente quimioterapéutico para su uso en un método para tratar una afección dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesite. La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen dichos compuestos y un agente quimioterapéutico para su uso en un método para tratar una afección dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesite. También se describen en el presente documento métodos asociados para tratar afecciones que se beneficiarían de la inhibición del eIF4A, tales como el cáncer.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



I

o estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O;

Y es un heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros;

R^1 y R^2 son independientemente arilo o heteroarilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), OR^9, NHR^9, NR^9R^9, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)R^8$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)$[alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, $C(O)$[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, CO_2R^9, $C(S)NHR^9$, $C(S)NR^9R^9$, SR^9, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)R^8$, $NR^9(CO)R^8$, $NH(CO)NHR^9$, $NH(CO)NR^9R^9$, $NR^9(CO)NHR^9$, $NR^9(CO)NR^9R^9$, $P(O)(OH)(OR^9)$, $P(O)(OR^9)(OR^9)$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R^{3a} y R^{3b}, y R^{4a} y R^{4b} independientemente se combinan para formar oxo o alquenilo, o un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} o R^{4a} y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^2 y R^{3a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico;

R^5 es H, halógeno, OH, CN, N_3, SR^9, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), alquinilo (C_2-C_8), NHC(O)alquilo(C_1-C_8) o heteroarilo;

R^8 es H, alquilo(C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), cicloalquilo, O(cicloalquilo), heterociclilo, O(heterociclilo), arilo, O(arilo), heteroarilo o O(heteroarilo); y

R^9 es H, alquilo(C_1-C_8), haloalquilo(C_1-C_8), cicloalquilo, heterociclilo, [alquilen(C_1-C_8)]heterociclilo, arilo, [alquilen(C_1-C_8)]arilo o heteroarilo;

en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de NR^9R^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NR^9R^9$, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(S)NR^9R^9$, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)NR^9R^9$ o $NR^9(CO)NR^9R^9$, forman opcionalmente un anillo de heterociclilo;

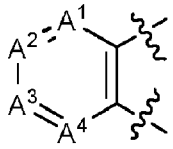
en donde cualquier alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de OH, CN, SH, SO_2NH_2, SO_2alquilo(C_1-C_4), SO_2NHalquilo(C_1-C_4), halógeno, NH_2, NHalquilo(C_1-C_4), N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, $C(O)NH_2$, COOH, COOMe, acetilo, alquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), haloalquilo, y tioalquilo;

o en donde cualquier alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo; y

(2) un agente quimioterapéutico;

para su uso en un método para tratar una afección dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesite.

En algunas realizaciones el heteroarilo de 6 miembros es



en donde

A^1 es N, A^2 es CR^{11}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9,

A^2 y A^4 son N, A^1 es CR^{10} y A^3 es CR^{12}, en donde R^{10} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9;

A^2 es N, A^1 es CR^{10}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9;

A^3 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9; o

A^4 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^3 es CR^{12}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

En algunas realizaciones A^2 es N, A^1 es CR^{10}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9; o

A^3 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

En algunas realizaciones R^1 y R^2 son arilo.

En algunas realizaciones R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), OH, CN, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)R^9$, CO_2R^9, $C(S)NH_2$, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, heteroarilo o cicloalquilo, en donde R^9 es un alquilo(C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8), o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NR^9R^9$ o $SO_2NR^9R^9$, forman opcionalmente un anillo de heterociclilo.

En algunas realizaciones R^{3b} es [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9 o [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8), o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9 forman opcionalmente un anillo de heterociclilo.

En algunas realizaciones R^{4b} es OH; o R^5 es OH.

En algunas realizaciones el compuesto según la fórmula (I) para su uso se selecciona de

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 147F),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 198aF),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(Azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 212F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 145F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 139F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 207bF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrabydro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrabydro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 140F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 151F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 207aF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158cF),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 66F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-Clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 272F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(Difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 106F), y

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 107F);

o sales farmacéuticamentes aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones el compuesto para su uso es 4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F).

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la función de la cromatina, un inhibidor de la topoisomerasa, un fármaco inhibidor de microtúbulos, un agente que daña el ADN, un antagonista de folato, análogos de pirimidina, análogos de purina, análogos modificados con azúcar, un inhibidor de la síntesis de ADN, un agente interactivo con el ADN y un inhibidor de la reparación del ADN.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina, cladribina, actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfan, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminaoxaliplatino, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazina, taxol, taxotere, temozolamida, tenipósido, trietilenotiofosforamida, etopósido, taxano, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas, navelbina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecán, CPT-11, mitoxantrona, topotecán e irinotecán.

En algunas realizaciones la afección dependiente de eIF4A es una enfermedad de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, o una enfermedad de respuestas inflamatorias celulares inapropiadas.

En algunas realizaciones la afección dependiente de eIF4A es cáncer.

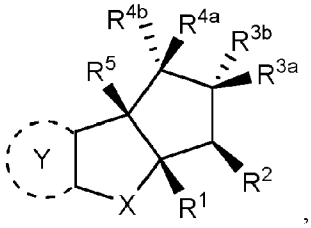
En algunas realizaciones la afección dependiente de eIF4A es un tumor sólido, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, glioma maligno, enfermedades fibróticas, glioblastoma, cánceres hepatocelulares, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, melanoma múltiple, mieloma, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, carcinoma de las células renales, cáncer renal, cáncer cervical, cáncer urotelial, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, síndrome de Alzheimer, Parkinson, Frágil X y trastornos de autismo.

En algunas realizaciones la afección dependiente de eIF4A es linfoma de células B grandes difusas, cáncer hepatocelular, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico.

La invención reivindicada se define por las reivindicaciones adjuntas.

Las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico in vivo de esta descripción han de interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en esos métodos.

También se describen en la presente memoria compuestos según la fórmula I'



I'

o estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

X es CR^6R^7, O, S, NH, Nalquilo(C_1-C_8), C(O), $C{=}CR^6R^7$, $N(CO)R^8$, S(O) o $S(O)_2$;

Y es un heteroarilo de 5 miembros o un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

R^1 y R^2 son independientemente arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), OR^9, NHR^9, NR^9R^9, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)R^8$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, CO_2R^9, $C(S)NHR^9$, $C(S)NR^9R^9$, SR^9, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)R^8$, $NR^9(CO)R^8$, $NH(CO)NHR^9$, $NH(CO)NR^9R^9$, $NR^9(CO)NHR^9$, $NR^9(CO)NR^9R^9$, $P(O)(OH)(OR^9)$, $P(O)(OR^9)$ (OR^9), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R^{3a} y R^{3b}, y R^{4a} y R^{4b} independientemente se combinan para formar oxo o alquenilo, o un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} o R^{4a} y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^2 y R^{3a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico;

R^5 es H, halógeno, OH, CN, N_3, SR^9, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), alquinilo (C_2-C_8), NHC(O)alquilo(C_1-C_8) o heteroarilo;

R^6 y R^7 son independientemente H, CN, halógeno, OR^9, SR^9, alquilo (C_1-C_8), $NH(R^9)$ o NR^9R^9;

R^8 es H, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), cicloalquilo, O(cicloalquilo), heterociclilo, O(heterociclilo), arilo, O(arilo), heteroarilo u O(heteroarilo);

R^9 es H, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), cicloalquilo, heterociclilo, [alquilen(C_1-C_8)]heterociclilo, arilo, [alquilen(C_1-C_8)]arilo o heteroarilo;

en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de NR^9R^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NR^9R^9$, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(S)NR^9R^9$, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)NR^9R^9$ o $NR^9(CO)NR^9R^9$, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo;

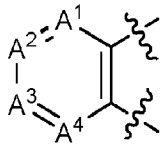
en donde cualquier alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de OH, CN, SH , SO_2NH_2, SO_2alquilo(C_1-C_4), SO_2NHalquilo(C_1-C_4), halógeno, NH_2, NHalquilo(C_1-C_4), N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, $C(O)NH_2$, COOH, COOMe, acetilo, alquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), haloalquilo, tioalquilo, cianometileno, alquilaminilo, NH_2-C(O)-alquileno, NH(Me)-C(O)-alquileno, CH_2-C(O)-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, alquilcarbonilaminilo, CH_2-$[CH(OH)]_m$-$(CH_2)_p$-OH, CH_2-$[CH(OH)]_m$-$(CH_2)_p$-NH_2 o CH_2-aril-alcoxi;

o en donde cualquier alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo;

"m" y "p" son 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

en donde cuando Y es un arilo de 6 miembros entonces X no es O.

En una realización el arilo o heteroarilo de 6 miembros es



en donde

A^1 es N o CR^{10};

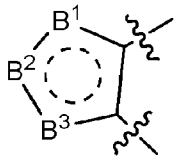
A^2 es N o CR^{11};

A^3 es N o CR^{12};

A^4 es N o CR^{13}; y

R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_8), haloalquilo(C_1-C_8), C(O)Oalquilo(C_1-C_8), C(O)alquilo(C_1-C_8), SO_2alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), OR^9, NHR^9, NR^9R^9, CN, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, C(O)R^8, C(O)NHR^9, C(O)NR^9R^9, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, CO_2R^9, C(S)NHR^9, C(S)NR^9R^9, SR^9, S(O)R^9, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, NH(CO)R^8, NR^9(CO)R^8, NH(CO)NHR^9, NH(CO)NR^9R^9, NR^9(CO)NHR^9, NR^9(CO)NR^9R^9, P(O)(OH)(OR^9), P(O)(OR^9) (OR^9), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

En una realización el heteroarilo de 5 miembros es



en donde cualesquiera dos de B^1, B^2 y B^3 son CR^{14} y N y el átomo del anillo B restante es N(R^{15}) o S, en donde R^{14} es H, CN, halógeno, OR^9, SR^9, alquilo(C_1-C_8), C(O)Oalquilo(C_1-C_8), C(O)alquilo(C_1-C_8), SO_2alquilo(C_1-C_8), $SO_2NR^9R^9$, C(O)NR^9R^9, NR^9R^9 o NR^9C(O)R^8, y R^{15} es H o alquilo (C_1-C_8).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la fórmula I o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento dentro del contexto de la presente invención un método para atenuar o inhibir la actividad del eIF4A en al menos una célula que sobreexpresa el eIF4A, que comprende poner en contacto la al menos una célula con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con el método, al menos una célula es una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer gástrico, una célula de cáncer de tiroides, una célula de cáncer de pulmón, una célula de leucemia, un linfoma de células B, un linfoma de células T, un linfoma de células pilosas, una célula de linfoma de Hodgkin, una célula de linfoma no Hodgkin, una célula de linfoma de Burkitt, una célula de cáncer de páncreas, una célula de melanoma, una célula de melanoma múltiple, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer del SNC, una célula de cáncer renal, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de ovario o una célula de cáncer de mama.

También se describe en el presente documento un método para tratar una afección dependiente del eIF4A en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar al mamífero (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (ii) una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticamente aceptables para usar de acuerdo con la invención son útiles para tratar una afección dependiente del eIF4A tal como cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, cáncer de páncreas, melanoma, melanoma múltiple, cáncer de cerebro, cáncer del SNC, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de ovario o cáncer de mama.

Las realizaciones anteriores y otros aspectos de la invención son fácilmente evidentes en la descripción detallada que sigue. Se exponen en el presente documento varias referencias que describen con más detalle cierta información de antecedentes, procedimientos, compuestos y/o composiciones.

Descripción detallada

En la siguiente descripción se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención se puede poner en práctica sin estos detalles. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y las variaciones de la misma, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo (es decir, como "que incluye, pero no se limita a").

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" o "una realización" significa que un aspecto, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios sitios a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma realización. Además, los aspectos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tienen el significado que se indica a continuación.

"Amino" se refiere al sustituyente $-NH_2$.

"Aminocarbonilo" se refiere al sustituyente $-C(O)NH_2$.

"Carboxilo" se refiere al sustituyente $-CO_2H$.

"Carbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-, -(CO)- o -C(=O)-. Todas las notaciones se usan indistintamente dentro de la memoria descriptiva.

"Ciano" se refiere al sustituyente $-C\equiv N$.

"Cianoalquileno" se refiere al sustituyente -(alquilen)$C\equiv N$.

"Acetilo" se refiere al sustituyente $-C(O)CH_3$.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al sustituyente -OH.

"Hidroxialquileno" se refiere al sustituyente -(alquilen)OH.

"Oxo" se refiere a un sustituyente =O.

"Tio" o "tiol" se refiere a un sustituyente -SH.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares.

"Alquilo inferior" tiene el mismo significado que alquilo como se ha definido antes, pero que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C_1-C_4).

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene al menos un doble enlace y de dos a doce átomos de carbono (alquenilo C_2-C_{12}), de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C_2-C_8) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C_2-C_6), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene al menos un triple enlace y de dos a doce átomos de carbono (alquinilo C_2-C_{12}), de dos a diez átomos de carbono (alquinilo C_2-C_{10}) de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo C_2-C_8) o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C_2-C_6), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada (alquilo) divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, respectivamente. Los alquilenos pueden tener de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula pueden ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. "Alquileno opcionalmente sustituido" se refiere a alquileno o alquileno sustituido.

"Alquenileno" se refiere a alqueno divalente. Los ejemplos de alquenileno incluyen, sin limitación, etenileno (-CH=CH-) y todas sus formas estereoisómeras e isómeras conformacionales. "Alquenileno sustituido" se refiere a alqueno sustituido divalente. "Alquenileno opcionalmente sustituido" se refiere a alquenileno o alquenileno sustituido.

"Alquinileno" se refiere a alquino divalente. Los ejemplos de alquinileno incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno. "Alquinileno sustituido" se refiere a alquino sustituido divalente.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ donde R_a es un alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se ha definido antes. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, -O-metilo (metoxi), -O-etilo (etoxi), -O-propilo (propoxi), -O-isopropilo (isopropoxi) y similares.

"Alquilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se ha definido antes.

"Cicloalquilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHC(O)R_a$ o $-NR_aC(O)R_a$, donde R_a es un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se define en el presente documento.

"Cicloalquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHC(O)R_a$ o $-NR_aC(O)R_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Alquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NHR_a$ o $-C(O)NR_aR_a$, donde cada R_a es independientemente, un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se define en el presente documento.

"Ciclolquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NHR_a$, donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Los arilos de ejemplo son radicales de sistema de anillos hidrocarbonados que comprenden hidrógeno y de 6 a 9 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno y de 9 a 12 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno y de 12 a 15 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; o radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno y de 15 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puentes. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. "Arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

"Arileno" indica arilo divalente y "arileno sustituido" se refiere a arilo divalente sustituido.

"Aralquilo" o "araalquileno" se pueden usar indistintamente y se refieren a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileno como se define en el presente documento y R_c es uno o más radicales arilo como se define en el presente documento, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, de tres a nueve átomos de carbono, de tres a ocho átomos de carbono, de tres a siete átomos de carbono, de tres a seis átomos de carbono, de tres a cinco átomos de carbono, un anillo con cuatro átomos de carbono o un anillo con tres átomos de carbono. El anillo de cicloalquilo puede ser saturado o insaturado y estar unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares.

"Cicloalquilalquileno" o "cicloalquilalquilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a un radical de fórmula $-R_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileno como se define en el presente documento y R_e es un radical cicloalquilo como se define en el presente documento. En determinadas realizaciones, R_b está sustituido además con un grupo cicloalquilo, de modo que el cicloalquilalquileno comprende dos restos cicloalquilo. El ciclopropilalquileno y ciclobutilalquileno son grupos cicloalquilalquileno de ejemplo, que comprenden al menos un grupo ciclopropilo o al menos uno ciclobutilo, respectivamente.

"Condensada" se refiere a cualquier estructura de anillos descrita en el presente documento que está condensada a una estructura de anillos existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo

heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillos existente que se convierta en parte del anillo heterociclilo condensado o el anillo heteroarilo condensado se puede reemplazar por un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo (bromo), cloro (cloro), fluoro (flúor) o yodo (yodo).

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con un halógeno (radicales halo), como se ha definido antes. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Los haloalquilos de ejemplo son trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

"Heterociclilo", heterociclo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical saturado o insaturado estable de 3 a 18 miembros que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos, por ejemplo, de uno a cinco heteroátomos, de uno a cuatro heteroátomos, de uno a tres heteroátomos, o de uno a dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos de ejemplo incluyen, sin limitación, radicales saturados o insaturados de 3-15 miembros estables, radicales saturados o insaturados de 3-12 miembros estables, radicales saturados o insaturados de 3-9 miembros estables, radicales saturados o insaturados de 8 miembros estables, radicales saturados o insaturados de 7 miembros estables, radicales saturados o insaturados de 6 miembros estables, o radicales saturados o insaturados de 5 miembros estables.

A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, espiro o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de radicales heterociclilo no aromáticos incluyen, pero no se limitan a azetidinilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tietanilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los heterociclilos incluyen heteroarilos como se define en el presente documento, y se dan ejemplos de heterociclilos aromáticos en la definición de heteroarilos más adelante.

"Heterociclilalquilo" o "heterociclilalquileno" se refieren a un radical de fórmula -R_bR_f donde Rb es una cadena de alquileno como se define en el presente documento y R_f es un radical heterociclilo como se ha definido antes, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno.

"Heteroarilo" o "heteroarileno" se refieren a un radical del sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un anillo de 5-12 miembros estable, un anillo de 5-10 miembros estable, un anillo de 5-9 miembros estable, un anillo de 5-8 miembros estable, un anillo de 5-7 miembros estable, o un anillo de 6 miembros estable que comprende al menos 1 heteroátomo, al menos 2 heteroátomos, al menos 3 heteroátomos, al menos 4 heteroátomos, al menos 5 heteroátomos o al menos 6 heteroátomos. Los heteroarilos pueden ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo puede ser un miembro de un anillo aromático o no aromático, con la condición de que al menos un anillo en el heteroarilo es aromático. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

"Heteroarilalquilo" o "heteroarilalquileno" se refieren a un radical de fórmula -R_bR_g donde R_b es una cadena de alquileno como se ha definido antes y R_g es un radical heteroarilo como se ha definido antes.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula -SR_a donde R_a es un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de uno a doce átomos de carbono, al menos 1-10 átomos de carbono, al menos 1-8 átomos de carbono, al menos 1-6 carbono átomos, o al menos 1-4 átomos de carbono.

"Heterociclilaminilo" se refiere a un radical de fórmula -NHR_f donde R_f es un radical heterociclilo como se ha definido antes.

"Tiona" se refiere a un grupo =S unido a un átomo de carbono de un resto cíclico (C_3-C_8) saturado o insaturado o acíclico (C_1-C_8).

"Sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)- en el que el átomo de azufre está unido covalentemente a dos átomos de carbono.

"Sulfona" se refiere a un grupo -$S(O)_2$- o -(SO_2)- en el que un azufre hexavalente está unido a cada uno de los dos átomos de oxígeno por dobles enlaces y además está unido a dos átomos de carbono por enlaces covalentes simples.

El término "oxima" se refiere a un radical -$C(R_a)$=N-OR_a donde R_a es hidrógeno, alquilo inferior, un grupo alquileno o arileno como se ha definido antes.

El compuesto de la invención puede existir en varias formas isómeras, así como en una o más formas tautómeras, que incluyen tanto tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. El término "isómero" pretende abarcar todas las formas isómeras de un compuesto de esta invención, incluidas las formas tautómeras del compuesto.

Algunos compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o diastereoisómero. Por consiguiente, la invención abarca compuestos de la invención y sus usos como se describe en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención se pueden obtener por técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral o por separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por lo tanto, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exento de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. En algunos casos, sin embargo, donde existe más de un centro quiral, las estructuras y los nombres se pueden representar como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica sabrán si los compuestos se preparan como enantiómeros individuales a partir de los métodos usados para prepararlos.

En esta descripción, una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, p. ej., sales de metales alcalinos, sales alcalinotérreas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clouro, citrato, clavulariato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a la mejora o erradicación de una enfermedad o síntomas asociados con una enfermedad. En determinadas realizaciones, dichos términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad. En el contexto de la presente invención, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" también se refieren a:

(i) evitar que la enfermedad o afección se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección, pero todavía no se ha diagnosticado que la padezca;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la remisión de la enfermedad o afección; o

(iv) aliviar los síntomas que resultan de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología todavía no se ha resuelto) y, por lo tanto, todavía no se reconoce como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas. El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro principio activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o prevención de una enfermedad o para retrasar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de la invención significa la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de una enfermedad. Usado en relación con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad, o mejora la eficacia terapéutica o las sinergias con otro agente terapéutico.

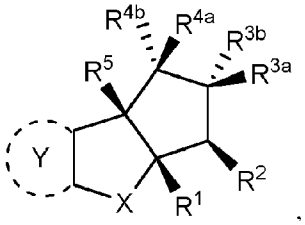
Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de, por ejemplo, el factor de iniciación eucariota 4A (eIF4A), tal como eIF4AI y eIF4AII. "Modulación", en sus diversas formas, pretende abarcar inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o agonismo parcial de la actividad asociada con eIF4A. Los inhibidores de eIF4A son compuestos que se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular la actividad del eIF4A se puede demostrar en un ensayo enzimático o un ensayo basado en células.

Un "paciente" o sujeto" incluye un animal, tal como un ser humano, vaca, caballo, oveja, cordero, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya. El animal puede ser un mamífero como un no primate y un primate (p. ej., mono y ser humano). En una realización, un paciente es un ser humano, tal como un bebé, niño, adolescente o adulto humanos.

El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco, un compuesto que tras su administración a un paciente, debe sufrir una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en un agente farmacológico activo. Los profármacos de ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula I son ésteres, acetamidas y amidas.

Compuestos de la invención

La presente invención se dirige a compuestos para su uso de acuerdo con la fórmula I,



o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

X es O.

En una realización Y es un heteroarilo de 6 miembros en donde A^1 es N, A^2 es CR^{11}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

En otra realización Y es un heteroarilo de 6 miembros en donde A^2 es N, A^1 es CR^{10}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9. En otra realización Y es un heteroarilo de 6 miembros en donde A^3 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

En otra realización Y es un heteroarilo de 6 miembros en donde A^4 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^3 es CR^{12}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

En otra realización Y es un heteroarilo de 6 miembros en donde A^2 y A^4 son N, A^1 es CR^{10} y A^3 es CR^{12}, en donde R^{10} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9. En una realización Y es un heteroarilo de 5 miembros en donde B^1 y B^3 son N o S y B^2 es CR^{14}, en donde R^{14} es H, CN, halógeno u OR^9.

En otra realización Y es heteroarilo de 5 miembros en donde B^1 es N, B^2 es NR^{15} y B^3 es CR^{14}, en donde R^{14} es H y R^{15} es OR^9 o (alquilo) C_1-C_6.

En otra realización R^1 y R^2 son arilo.

En otra realización R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), OH, CN, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)R^9$, CO_2R^9, $C(S)NH_2$, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, heteroarilo o cicloalquilo, en donde R^9 es un (alquilo) C_1-C_8 o haloalquilo (C_1-C_8), o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NR^9R^9$ o $SO_2NR^9R^9$, forman opcionalmente un anillo heterociclilo.

En otra realización R^{3b} es [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9 o [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8), o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9 forman opcionalmente un anillo de heterociclilo.

En otra realización R^{4b} es OH.

En otra realización R^{4a} y R^{4b} se combinan para formar oxo o alquenilo.

En otra realización R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} o R^{4a} y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo;

En otra realización R^5 es OH.

En otra realización R^9 es H o (alquilo) C_1-C_8. En otra realización R^9 es CH_3.

En otra realización, los compuestos para su uso de acuerdo con la fórmula I se seleccionan de

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 1F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 2F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 3F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 4F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 5F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 6F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 7F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 8F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 9F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 10F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 11F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 12F),

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (Comp. Nº 13F, no parte de la invención según se reivindica),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 14F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 15F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 16F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 17F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 18F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 19F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 20F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 21F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 22F),

(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 23F),

Rac-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 24F),

Rac-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 25F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 26F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbotioamida (Comp. Nº 27F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbotioamida (Comp. Nº 28F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 29F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 30F),

Rac-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6H)-carboxamida (Comp. Nº 31F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 32F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fa) y R*ac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fb),

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 34F),

Rac-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 35F, no parte de la invención según se reivindica),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 36F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 37F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,2'-oxetan]-8a(5a*H*)-ol (Comp. Nº 38F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 39F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fa),

rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fb),

y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fc)

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fa),

rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fb),

y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fc),

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 42F, no parte de la invención según se reivindica),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 43F),

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 44F no parte de la invención según se reivindica),

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 45F, no parte de la invención según se reivindica),

Rac-2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-7-il]metil]propanodioato de dimetilo (Comp. Nº 46F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 47F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 48F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 49F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 50F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 51F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 52F),

Rac-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-2-ona (Comp. Nº 53F),

Rac-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 54F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 55F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 56F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 57F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 58F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 59F),

Rac-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 60F),

Rac-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 61F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 62F),

Rac-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":r,5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina (Comp. Nº 63F),

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-Cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 64F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 65F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 66F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-Dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 67F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 68F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 69F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-diene-1-carbonitrilo (Comp. Nº 70F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 71F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 72F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 73F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 74F),

Rac-4-((4b*S,5R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 75F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 76F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 77F),

Rac-4-((5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 78F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 79F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 80F),

4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-Hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 81F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 82F),

4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-Cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 83F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 84F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 85F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 86F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 87F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 88F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 89F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 90F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 91F),

Rac-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropane]-8,8a(8*H*)-diol (Comp. Nº 92F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 93F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 94F),

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-Cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 95F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 96F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 97F),

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-Cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 98F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 99F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 100F),

Rac-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 101F),

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 102F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 103F),

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 104F),

(5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5*a*-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 105F),

(4b*S*,*5R,6S,*7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 106F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 107F),

(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 108F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 109F),

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 110F),

Rac-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 111F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 112F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 113F),

Rac-((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 114F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 115F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 116F),

Rac-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 117F),

Rac-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 118F),

Rac-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 119F),

4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 120F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 121F),

4-((4bS,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il) benzonitrilo (Comp. Nº 122F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 123F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 124F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 125F),

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 126F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 127F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 128F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (Comp. Nº 129F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 130F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 131F),

Rac-*N*'-((5a*R*,6*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilidene)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Comp. Nº 132F, no parte de la invención según se reivindica),

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 133F, no parte de la invención según se reivindica),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 134F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 135F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 136F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 137F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 138F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 139F),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 140F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 141F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 145F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 147F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 148F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 149F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 150F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 151F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 154F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 155F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 156bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 160aF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 160bF),

Rac-(1a*S*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de metilo (Comp. Nº 161F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 162F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 163F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 164F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 165),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 166F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 167F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 168F),

Rac-(2a*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-2(2a*H*)-ona (Comp. Nº 169F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 170F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 171F),

Rac-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 172F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 173F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 174F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 175F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 176F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 177F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 178F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 179F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 181F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 182F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 183F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 184F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 185F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Comp. Nº 186F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 187F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 188F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 189F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 190F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 191F),

Rac-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 192F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-iodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 193F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 194F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 195F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 198aF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 198bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 199F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 200F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 201F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 202F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 203F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 204F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 205F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 207aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 207bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 208aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 208bF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 209F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 210F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 211aF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 211bF),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(Azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 212F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 213F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 214F),

Rac-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 215F),

Rac-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 216F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 217F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 218F),

Rac-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metanona (Comp. Nº 219F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 220F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 221F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 222F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 223F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 224F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 225F),

Rac-(4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-5-((terc-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 226F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 227F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 228F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 229F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 230F),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 232F),

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 233F),

Rac-(4*bR*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4*b*-ol (Comp. Nº 234F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (Comp. Nº 235F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 236F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 237F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 238F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 239F),

Rac-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 240F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 241F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 242F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 243F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((ciclopropilamino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 244F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 245F),

Rac-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 246F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 247F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 248F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 249F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 250F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 251F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 252F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 253F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 254F),

Rac-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 255F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 256F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 257F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 258F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 259F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 260F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 261F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 262F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo hidrocloruro (Comp. Nº 263F),

Rac-((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5] furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 264F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a-il*)benzonitrilo (Comp. Nº 265F),

Rac-((*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 266F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 267F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 268F),

Rac-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (Comp. Nº 269F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 270F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 271F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-Clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 272F),

Rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 273F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 274F),

Rac-(3a*R*,4*S*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (Comp. Nº 275F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 276F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 277F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 278F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Comp. Nº 279F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 280F),

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 281F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-Metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 282F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 283F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-Metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 284F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 285F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-Difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 286F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 287F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 288F),

Rac-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 289F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 290F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 291F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 292F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 293F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 294F), y

Ácido *Rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (Comp. Nº 295F).

En otra realización, los compuestos para su uso de acuerdo con la fórmula I se seleccionan de

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 147F),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 198aF),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(Azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 212F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 145F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 139F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 207bF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 140F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 151F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 207aF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158cF),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 66F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-Clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 272F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(Difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 106F), and

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 107F).

En otra realización, los compuestos para su uso de acuerdo con la fórmula I se seleccionan de los presentados en la tabla 1.

Los compuestos de la invención para su uso de acuerdo con la fórmula I se pueden marcar isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de acuerdo con la fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro o yodo. Son ilustrativos de dichos isótopos ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados se pueden usar para medir la biodistribución, concentración tisular y la cinética de transporte y excreción de tejidos biológicos, incluyendo un sujeto al que se administra dicho compuesto marcado. Los compuestos marcados también se usan para determinar la eficacia terapéutica, el sitio o modo de acción y la afinidad de unión de un candidato terapéutico a una diana farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados radiactivos de acuerdo con la Fórmula I, por lo tanto, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, p. ej. ^{2}H, proporciona ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo de compuestos que contienen deuterio. La sustitución de hidrógeno por deuterio puede reducir la dosis requerida para el efecto terapéutico y, por lo tanto, puede ser preferida en un descubrimiento o en un entorno clínico.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, proporciona análogos marcados de los compuestos de la invención que son útiles en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET), p. ej., para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la fórmula I, en general se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en la sección de Preparaciones y Ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo de marcaje isotópico adecuado.

La presente descripción también pretende abarcar los productos metabólicos in vivo de compuestos de acuerdo con la fórmula I. Dichos productos pueden resultar de, por ejemplo, procesos de oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares debido principalmente a la actividad enzimática tras la administración de un compuesto de la invención. Por consiguiente, la presente descripción incluye compuestos que se producen como subproductos de actividad enzimática o no enzimática en un compuesto de la invención después de la administración de dicho compuesto a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico. Los productos metabólicos, en particular los metabolitos farmacéuticamente activos, se identifican típicamente por administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un sujeto, tal como rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, durante un periodo de tiempo suficiente durante el cual se produce el metabolismo y aislamiento de los productos metabólicos de orina, sangre u otras muestras biológicas que se obtienen del sujeto que recibe el compuesto radiomarcado.

La invención también proporciona formas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I para su uso. Están abarcadas dentro del alcance de la invención las sales de adición tanto de ácido como de base que se forman al poner en contacto un ácido farmacéuticamente adecuado o una base farmacéuticamente adecuada con un compuesto para su uso de la invención.

Con este fin, una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

De manera similar, una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los compuestos para su uso de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras.

El término "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula.

Los compuestos de la invención se sintetizan usando métodos sintéticos convencionales y, más específicamente, usando los métodos generales indicados a continuación.

Formulaciones farmacéuticas

En una realización, los compuestos para su uso de fórmula I se formulan como composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés tras la administración de la composición farmacéutica a un mamífero. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden comprender un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En relación con esto, un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Además, un "mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como animales salvajes y similares.

Las composiciones farmacéuticas para su uso de la invención se pueden preparar combinando un compuesto para su uso de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas para su uso de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente tienen la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto para su uso de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición para administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para su uso de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica para su uso de la invención puede estar en forma sólida o líquida. En un aspecto, el o los vehículos son partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El o los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración por inhalación. Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y de gel están incluidas dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en forma de un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o forma similar. Dicha composición sólida contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente de sabor tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministro por inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada por inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas para su uso de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; 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 contenida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida para su uso de la invención destinada a administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto para su uso de la invención tal que se obtenga una dosis adecuada.

La composición farmacéutica para su uso de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, 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 emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinada a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica para su uso de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa tal como un excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica para su uso de la invención puede incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que formen una cubierta de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes y se pueden seleccionar de, por ejemplo, azúcar, goma de laca y otros agentes de recubrimiento entéricos. Alternativamente, los principios activos se pueden encerrar en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica para su uso de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y, ayuda así al suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica para su uso de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten en envases presurizados. El suministro puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bombeo adecuado que dispensa los principios activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de administrar el o los principios activos. El suministro del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subrecipientes y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin una experimentación excesiva, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas para su uso de la invención se pueden preparar por cualquier metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección se puede preparar combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica para su uso que comprende un compuesto de fórmula I se administra a un mamífero en una cantidad suficiente para inhibir la actividad del eIF4A tras la administración, y preferiblemente con una toxicidad aceptable para el mismo. La actividad del eIF4A de los compuestos de fórmula I puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en los ejemplos más adelante. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las concentraciones y dosis adecuadas.

Uso Terapéutico

Los compuestos para su uso de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y el momento de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto sometido a terapia.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto para su uso de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una afección o enfermedad relacionada con el eIF4A en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto para su uso de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero la puede determinar de forma rutinaria un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

Los compuestos para su uso de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto para su uso de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto para su uso de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto para su uso de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente administrado en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos para su uso de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o en momentos alternados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos para su uso son útiles para inhibir la actividad del eIF4A y/o pueden ser útiles para analizar la actividad de señalización del eIF4A en sistemas modelo y/o para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con una enfermedad, trastorno o afección patológica que implica el eIF4A, preferiblemente uno que afecte a seres humanos. Un compuesto que inhibe la actividad del eIF4A será útil para prevenir, tratar, mejorar o reducir los síntomas o la progresión de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolada, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañan de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolada, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolada, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por el eIF4A, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, incluyendo leucemias y síndrome mielodisplásico, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfomas malignos, por ejemplo, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgin y linfoma de Burkit, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Además, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas para su uso son productos terapéuticos candidatos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con citoquinas, tales como enfermedades inflamatorias, alergias u otras afecciones asociadas con citoquinas proinflamatorias. Enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen sin limitación, inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones tales como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa, eccema, dermatitis, formación de injerto aguda o crónica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endomiometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomielitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria y síndrome de dificultad respiratoria del adulto y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, valvulopatía mitral reumática, valvulopatía aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondoartropatías espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis de hombro o bursitis, gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de tiroides seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, septicemia, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfoadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis. esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de goodpasture, glomerulonefritis crescéntica, pancreatitis, endomiometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.

Además también, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas para su uso son productos terapéuticos candidatos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades fibróticas, tales como diversas formas de fibrosis, fibromas o cualquier enfermedad que dé lugar a fibrosis, ya sea como síntoma principal o secundario. Enfermedades fibróticas de ejemplo incluyen, sin limitación, hepatitis viral, fibrosis hepática, fibrosis de hígado, fibrosis renal, esquistosomiasis, esteatohepatitis (alcohólica o no alcohólica (NASH)), cirrosis, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esclerosis sistémica (esclerodermia), fibrosis sistémica nefrógena (NSF), diabetes, hipertensión no tratada, infarto de miocardio, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, degeneración macular, retinopatía retiniana y vítrea, queloides, cicatrices hipertróficas, enfermedad de Crohn y enfermedad de Alzheimer.

Aunque la inflamación es el proceso patógeno unificador de estas enfermedades, las terapias actuales solo tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación. Las composiciones para su uso de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos relacionados.

Por consiguiente, también se describe en el presente documento un método para tratar una afección dependiente del eIF4A en un mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito antes (es decir, una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o más compuestos de Fórmula I) a un mamífero.

Como se ha descrito antes, la desregulación de la síntesis de proteínas es un suceso común en los cánceres humanos. Un regulador clave del control de la traducción es el eIF4E, cuya actividad es un determinante clave de la tumorigenicidad. Los inhibidores del eIF4A son productos terapéuticos candidatos adecuados para tratar trastornos de proliferación celular tales como el cáncer. Una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores sólidos, linfomas y leucemias, son susceptibles a las composiciones y métodos descritos en el presente documento. Los tipos de cáncer que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a: adenocarcinoma de mama, próstata y colon; todas las formas de carcinoma broncogénico de pulmón; mieloide melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apudoma; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; cardiopatía carcinoide; y carcinoma (p. ej., Walker, células basales, basoescamoso, Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, Krebs 2, células de merkel, mucinoso, pulmón no microcítico, de células en avena, papilar, escirro, bronquiolar, broncogénico, de células escamosas y células transicionales). Los tipos adicionales de cánceres que se pueden tratar incluyen: trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; inmunoproliferativo pequeño; linfoma no Hodgkin; linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkitt, plasmocitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma; condrosarcoma; fibroma; fibrosarcoma; tumores de células gigantes; histiocitoma; lipoma; liposarcoma; mesotelioma; mixoma; mixosarcoma; osteoma; osteosarcoma; cordoma; craniofaringioma; disgerminoma; hamartoma; mesenquimoma; mesonefroma; miosarcoma; ameloblastoma; cementoma; odontoma; teratoma; timoma; tumor trofoblástico.

Otros cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la invención incluyen, sin limitación adenoma; colangioma; colesteatoma; ciclindroma; cistadenocarcinoma; cistadenoma; tumor de células de la granulosa; ginandroblastoma; hepatoma; hidradenoma; tumor de células de los islotes; tumor de células de Leydig; papiloma; tumor de células de sertoli; tumor de células de la teca; leimioma; leiomiosarcoma; mioblastoma; mioma; miosarcoma; rabdomioma; rabdomiosarcoma; ependimoma; ganglioneuroma; glioma; meduloblastoma; meningioma; neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma; neurofibroma; neuroma; paraganglioma; paraganglioma no cromafín.

En una realización, los compuestos de la invención para su uso son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de cánceres tales como angioqueratoma; hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia; angioma esclerosante; angiomatosis; glomangioma; hemangioendotelioma; hemangioma; hemangiopericitoma; hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma; linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma; cistosarcoma filoides; fibrosarcoma; hemangiosarcoma; leiomiosarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mixosarcoma; carcinoma de ovario; rabdomiosarcoma; sarcoma; neoplasias; nerofibromatosis; y displasia de cuello uterino.

La presente descripción también proporciona métodos para tratar el cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, melanoma, melanoma múltiple, cáncer de cerebro, cáncer del SNC primario y secundario, que incluye glioma y glioblastoma maligno, cáncer de riñón, cáncer de próstata, que incluye cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario o cáncer de mama, que incluye cánceres de mama triple negativo, HER2 positivo y receptor hormonal positivo. Según dicho método, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que ha sido diagnosticado con una enfermedad proliferativa celular, tal como un cáncer. Alternativamente, se puede administrar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto al que se ha diagnosticado cáncer.

En ciertas realizaciones, los compuestos para su uso de acuerdo con la invención se administran a un sujeto con cáncer junto con otras terapias para el cáncer convencionales tales como radioterapia o cirugía. La radioterapia es bien conocida en la técnica e incluye terapias de rayos X, tales como irradiación gamma y terapias radiofarmacéuticas.

En determinadas realizaciones, los compuestos inhibidores del eIF4A de la invención para su uso se usan con al menos un agente antineoplásico. Los agentes antineoplásicos incluyen fármacos quimioterapéuticos. Un agente quimioterapéutico incluye, pero no se limita a un inhibidor de la función de la cromatina, un inhibidor de la topoisomerasa, un fármaco inhibidor de microtúbulos, un agente que daña el ADN, un antimetabolito (tal como antagonistas de folato, análogos de pirimidina, análogos de purina y análogos modificados con azúcar), un inhibidor de la síntesis de ADN, un agente interactivo con el ADN (tal como un agente intercalante) y un inhibidor de la reparación del ADN.

Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen, sin limitación, los siguientes grupos: agentes antimetabolitos/antineoplásicos, tales como análogos de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina), disruptores de microtúbulos tales taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epidipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido), agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfan, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminaoxaliplatino, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazina, taxol, taxotere, temozolamida, tenipósido, trietilenotiofosforamida y etopósido (VP 16)); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinsa, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistemáticamente la L-asparagina y despoja a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepá), alquil-sulfonatos - busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazinina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos del ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos de hormonas (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antisecretores (breveldina); inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); compuestos anti-angiogénicos (TNP470, genisteína) e inhibidores de factores de crecimiento (inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueante del receptor de angiotensina; donadores de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); receptores de antígeno quimérico; inhibidores de ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoina); inhibidores de mTOR, inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilpednisolona, prednisona y prenisolona); inhibidores de factor de crecimiento en la transducción de señales por quinasa; inductores de la disfunción mitocondrial, toxinas tales como toxina del cólera, ricina, exotoxina Pseudomonas, toxina adenilato ciclasa de Bordetella pertussis, o toxina diftérica, y activadores de caspasa; y disruptores de cromatina.

En ciertas realizaciones, un inhibidor del eIF4A para su uso de acuerdo con la presente invención se usa simultáneamente, en la misma formulación o en formulaciones separadas, o secuencialmente con un agente o agentes adicionales como parte de un régimen de terapia de combinación.

Los inhibidores del eIF4A de acuerdo con la Fórmula I que incluyen sus sales correspondientes y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I también son eficaces como agentes terapéuticos para tratar o prevenir trastornos mediados por citoquinas, tales como inflamación en un paciente, preferiblemente en un ser humano. En una realización, un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la invención es particularmente útil para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

Los compuestos de la invención para su uso, sus sales correspondientes y las composiciones farmacéuticamente aceptables son agentes terapéuticos candidatos para tratar trastornos relacionados con el cerebro que incluyen, sin limitación, autismo, síndrome X frágil, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. El tratamiento se efectúa administrando a un sujeto que necesita tratamiento un compuesto de fórmula I, su forma de sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I o su sal.

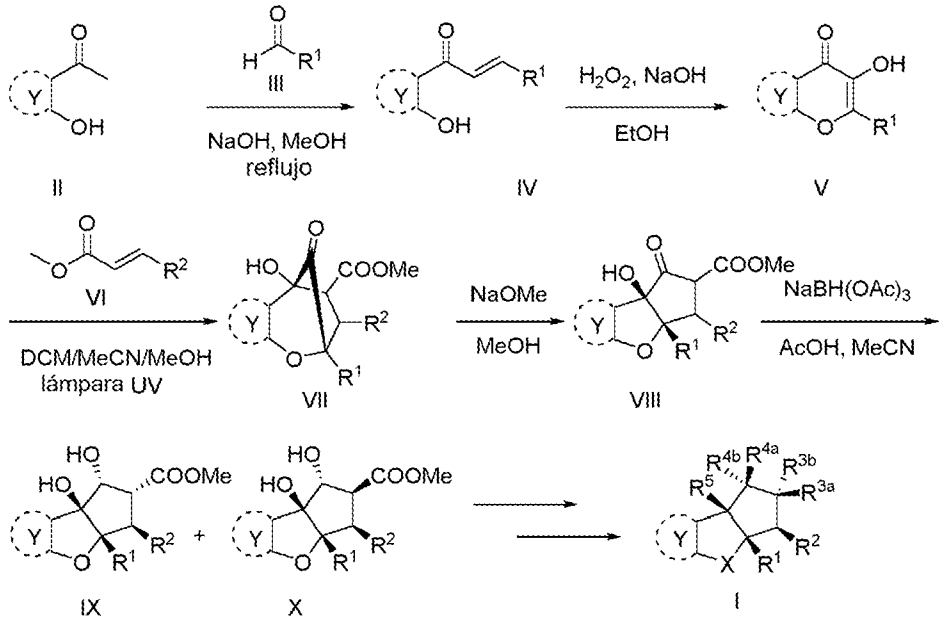
La invención también apoya el uso de los compuestos de la invención para su uso o una formulación farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención para su uso como inhibidor de la actividad del eIF4A. Dicha inhibición se logra poniendo en contacto una célula que expresa el eIF4A con un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable, para reducir o inhibir la actividad del eIF4A, para proporcionar eficacia terapéutica para una afección dependiente del eIF4A en un mamífero que lo necesite.

Las dosis terapéuticamente eficaces de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una composición de un compuesto de fórmula I generalmente estarán en el intervalo de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/día, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/día. Las dosis terapéuticamente eficaces se pueden administrar en una o múltiples dosis. Sin embargo, se apreciará que las dosis específicas de los compuestos para su uso de la invención para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores tales como edad, sexo, peso corporal, estado general de salud, dieta, respuesta individual del paciente que se va a tratar, tiempo de administración, gravedad de la

enfermedad que se va a tratar, actividad del compuesto particular aplicado, forma farmacéutica, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente por experimentación rutinaria y está dentro de las habilidades y criterio del especialista clínico o médico ordinario. En cualquier caso, el compuesto o la composición se administrarán en dosis y de una manera que permita suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la afección única del paciente.

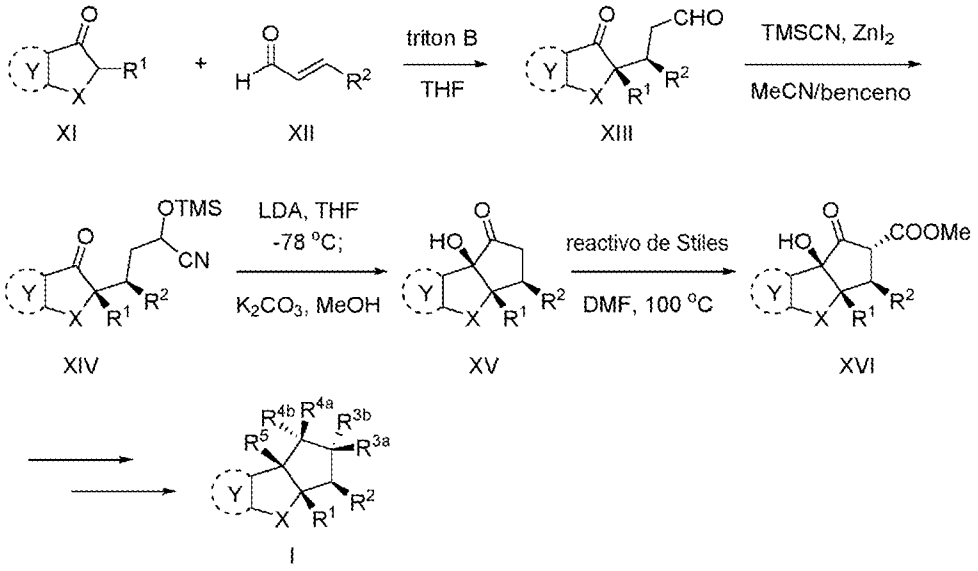
Métodos sintéticos generales

Método general ("GM") 1:



La formación de I (X es O) se logra mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto II. La condensación de los compuestos II y III, seguida de tratamiento con peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio en etanol da el compuesto intermedio V. La hidroxiflavona V se somete a una secuencia de fotocicloadición, transposición de cetoles y reducción estereoselectiva dirigida para dar una mezcla de diastereoisómeros de flavaglina IX y X. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (X es O). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

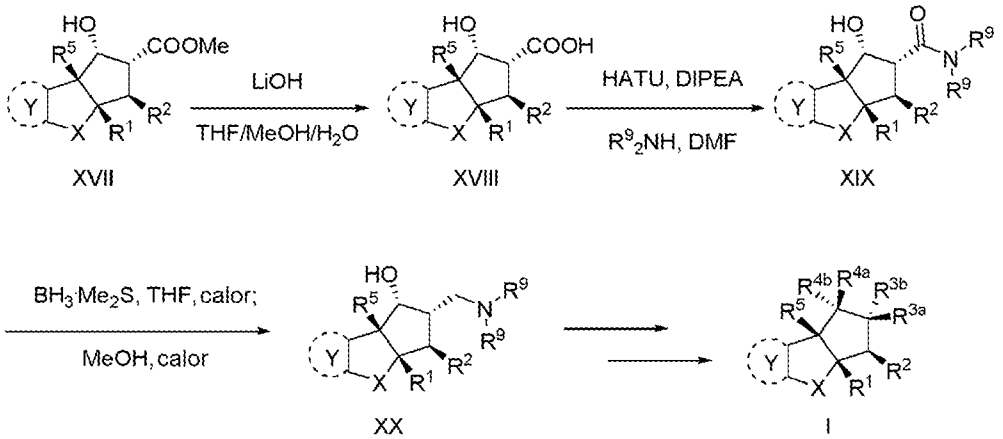
Método general 2:



Alternativamente, la formación del compuesto I (X es como se define en la memoria descriptiva) se logra por la secuencia sintética descrita inmediatamente antes. En esta síntesis, la adición de Michael del compuesto XI al compuesto XII da el producto XIII en disposición *sin* deseado. El aldehído XIII se somete a cianuro de trimetilsililo para

dar la cianhidrina XIV. La formación de la aciloína XV se inicia por adición de diisopropilamida de litio a XIV, seguido de la desprotección de la mezcla resultante con carbonato de potasio. El tratamiento de XV con exceso de reactivo de Stiles en dimetilformamida a 100ºC da como resultado la formación del cetoéster XVI. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I. El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

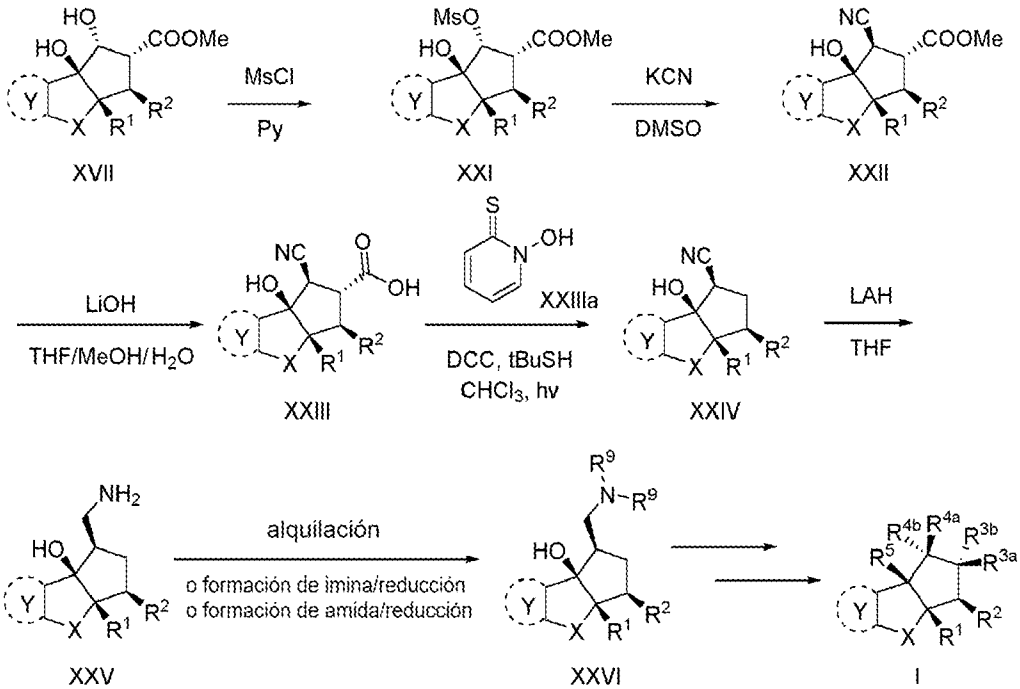
Método general 3:



XVII XVIII XIX XX I

La formación de I (R^{3a} = H y R^{3b} = $-CH_2NR^9_2$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XVII. La hidrólisis del éster de los compuestos XVII, seguida de un acoplamiento de amida con NHR^9_2 da el compuesto intermedio XIX. La amida XIX se reduce con borano tras calentarla para proporcionar la amina XX. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = $-CH_2NR^9_2$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

Método general 4:

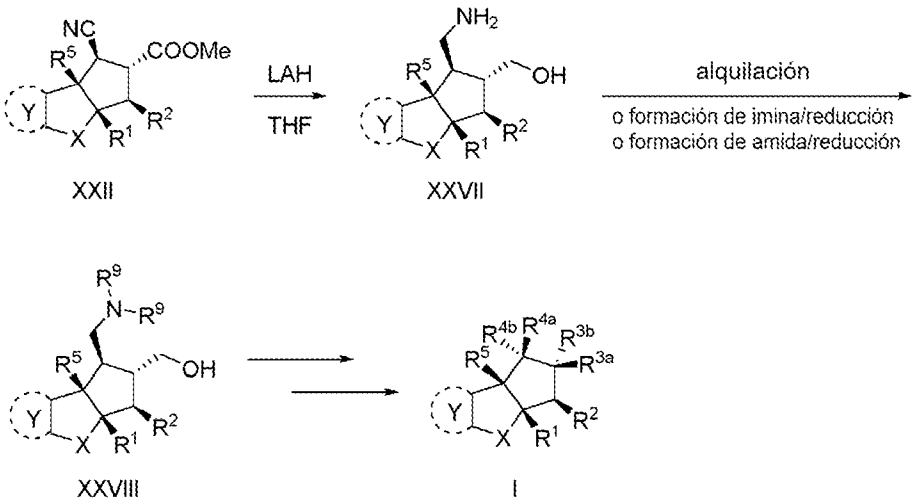


XVII XXI XXII XXIII XXIV XXV XXVI I

La formación de I (R^{3a}, R^{3b} y R^{4b} = H, y R^{4a} = $-CH_2NR^9_2$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XVII. El compuesto XVII se trata con cloruro de metanosulfonilo en piridina para formar el mesilato XXI. La sustitución estereoselectiva del resto mesilato por un grupo ciano se logra con cianuro de potasio. El cianoéster XXII resultante se hidroliza, seguido de la descarboxilación por radicales de Barton para producir el nitrilo XXIV. El resto ciano se reduce a amina primaria con hidruro de litio y aluminio. La funcionalización del grupo amino primario para generar la amina XXVI se logra mediante métodos convencionales de alquilación, formación de imina/reducción o formación de amida/reducción. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales,

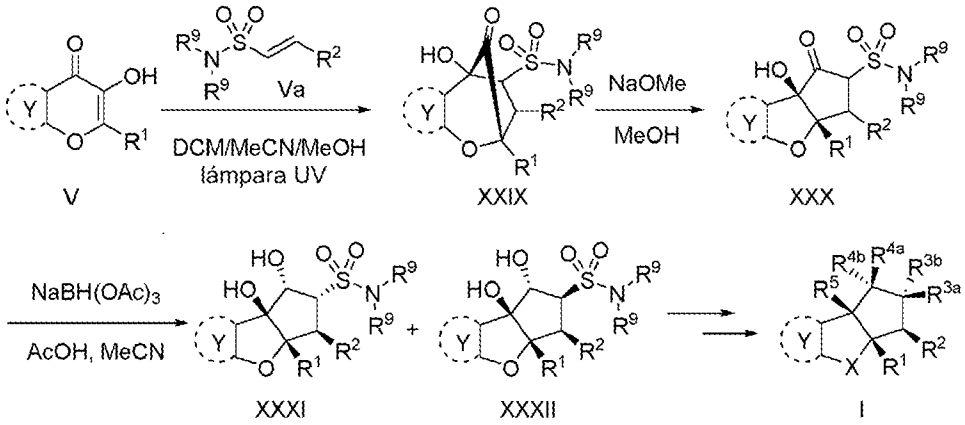
si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a}, R^{3b} y R^{4b} = H, y R^{4a} = $-CH_2NR^9{}_2$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

Método general 5:



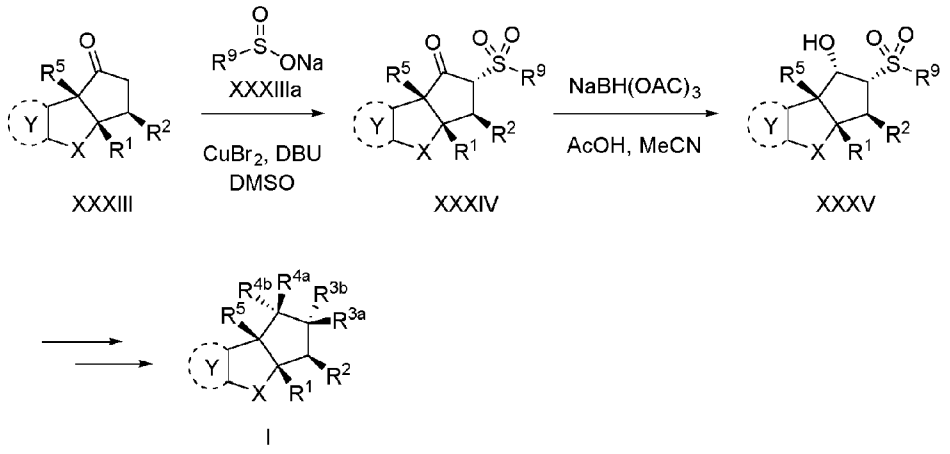
La formación de I (R^{3a} y R^{4b} = H, R^{3b} = $-CH_2OH$ y R^{4a} = $-CH_2NR^9{}_2$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXII. El compuesto XXII se reduce con hidruro de litio y aluminio para generar el compuesto XXVII. La funcionalización del grupo amino primario para generar la amina XXVIII se logra mediante métodos convencionales de alquilación, formación de imina/reducción o formación de amida/reducción. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} y R^{4b} = H, R^{3b} = $-CH_2OH$ y R^{4a} = $-CH_2NR^9{}_2$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

Método general 6:



La formación de I (R^{3a} o R^{3b} = $-SO_2NR^9R^9$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con la hidroxiflavona V. V se somete a una secuencia de fotocicloadición, transposición de cetoles y reducción estereoselectiva dirigida para dar una mezcla diastereoisomérica de flavaglina XXXI y XXXII. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} o R^{3b} = $SO_2NR^9R^9$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

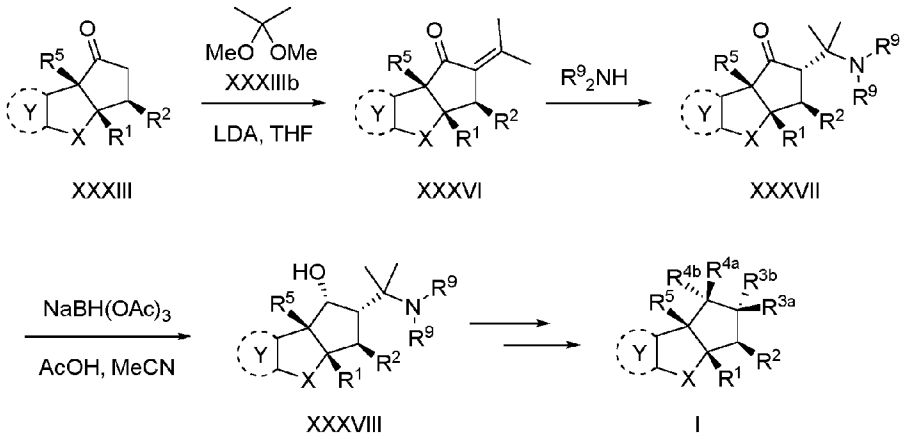
Método general 7:



La formación del compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = -SO_2R^9) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. XXXIII se somete al sulfonato de sodio XXXIIIa en presencia de bromuro de cobre (II) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno para dar XXXIV. XXXIV se reduce para dar XXXV mediante el triacetilborohidruro de sodio. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = SO_2R^9). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

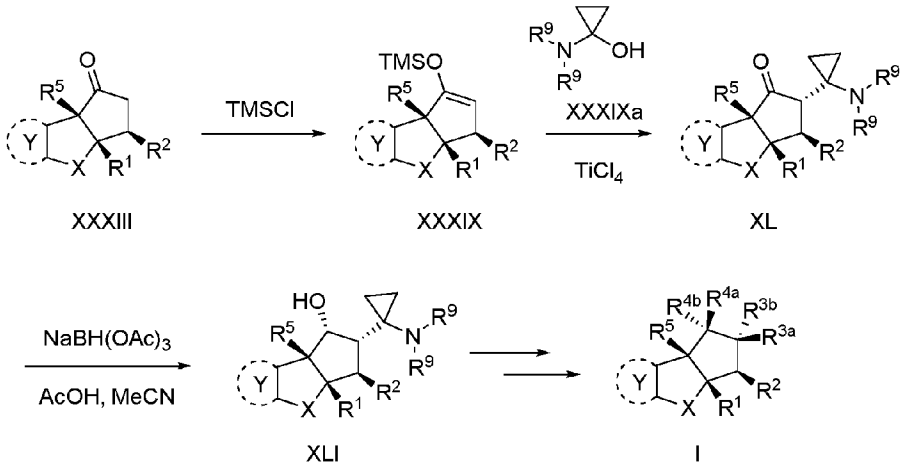
El compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = -SO_2R^9) también se puede usar para formar el compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = -$SO_2NR^9R^9$) usando métodos convencionales conocidos en la técnica química.

Método general 8:



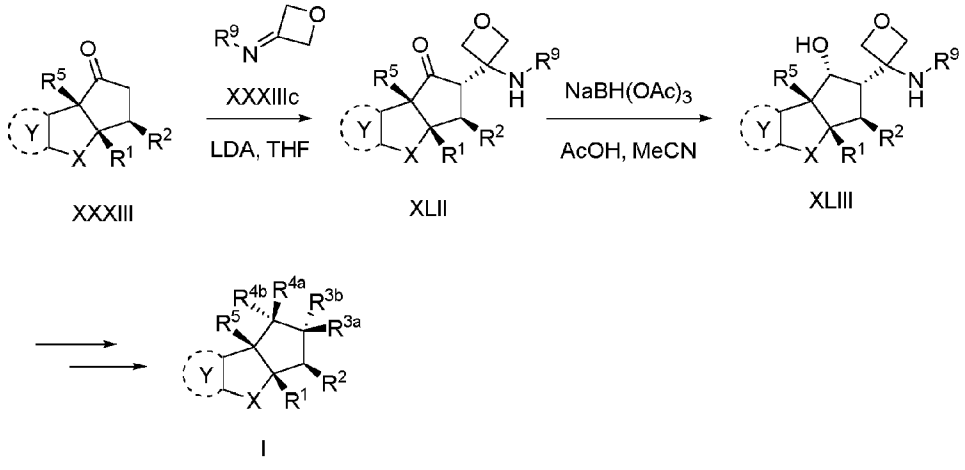
La formación del compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = -$C(CH_3)_2NR^9_2$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. XXXIII se trata con diisopropilamida de litio seguido del dimetilacetal XXXIIIb para generar la enona XXXVI. Después XXXVI se trata con un nucleófilo para dar el aducto de Michael XXXVII. El grupo cetona se reduce mediante triacetilborohidruro de sodio para producir el compuesto XXXVIII. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = $C(CH_3)_2NR^9_2$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

Método general 9:



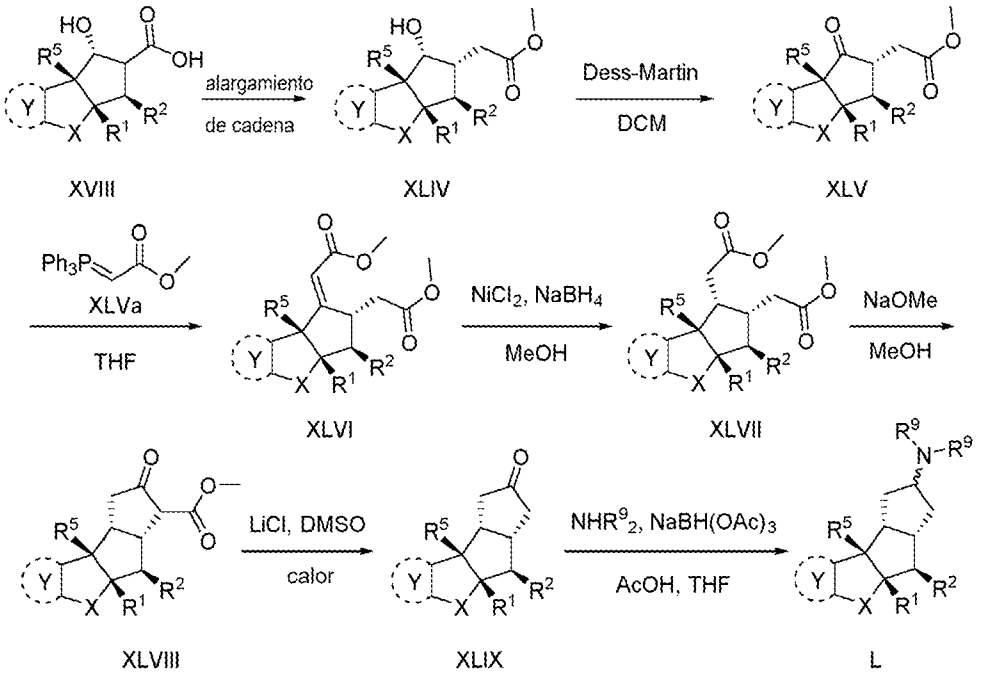
La formación del compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = -$C(CH_2)_2NR^9_2$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. El éter enólico de trimetilsililo de XXXIII reacciona con el compuesto XXXIXa en presencia de tetracloruro de titanio para generar el compuesto XL. XL se reduce mediante triacetilborohidruro de sodio para producir el compuesto XLI. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = $C(CH_2)_2NR^9_2$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

Método general 10:



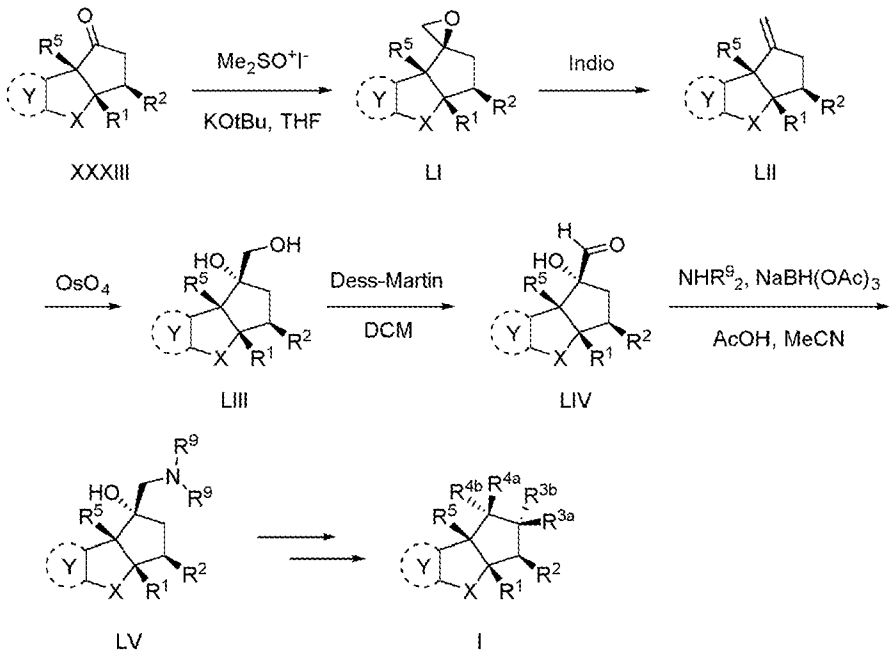
La formación del compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = -$C(CH_2OCH_2)NHR^9$) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. El enolato de XXXIII reacciona con el compuesto XXXIIIc para generar el compuesto XLII. XLII se reduce mediante triacetilborohidruro de sodio para producir el compuesto XLIII. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} = H y R^{3b} = $C(CH_2OCH_2)NHR^9$). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

Método general 11:



La formación del compuesto L se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XVIII. La extensión de la cadena de un carbono de XVIII por procedimientos convencionales genera el éster XLIV. XLIV se oxida seguido de tratamiento con el iluro XLVa para producir la olefina XLVI. La reducción de la olefina seguido de la condensación de Dieckmann da lugar al compuesto XLVIII. La descarboxilación de XLVIII seguida de aminación reductora genera el compuesto L. El compuesto L en su forma pura diastereoisomérica y enantiomérica se obtiene finalmente por HPLC de fase inversa y separación por HPLC quiral.

Método general 12:



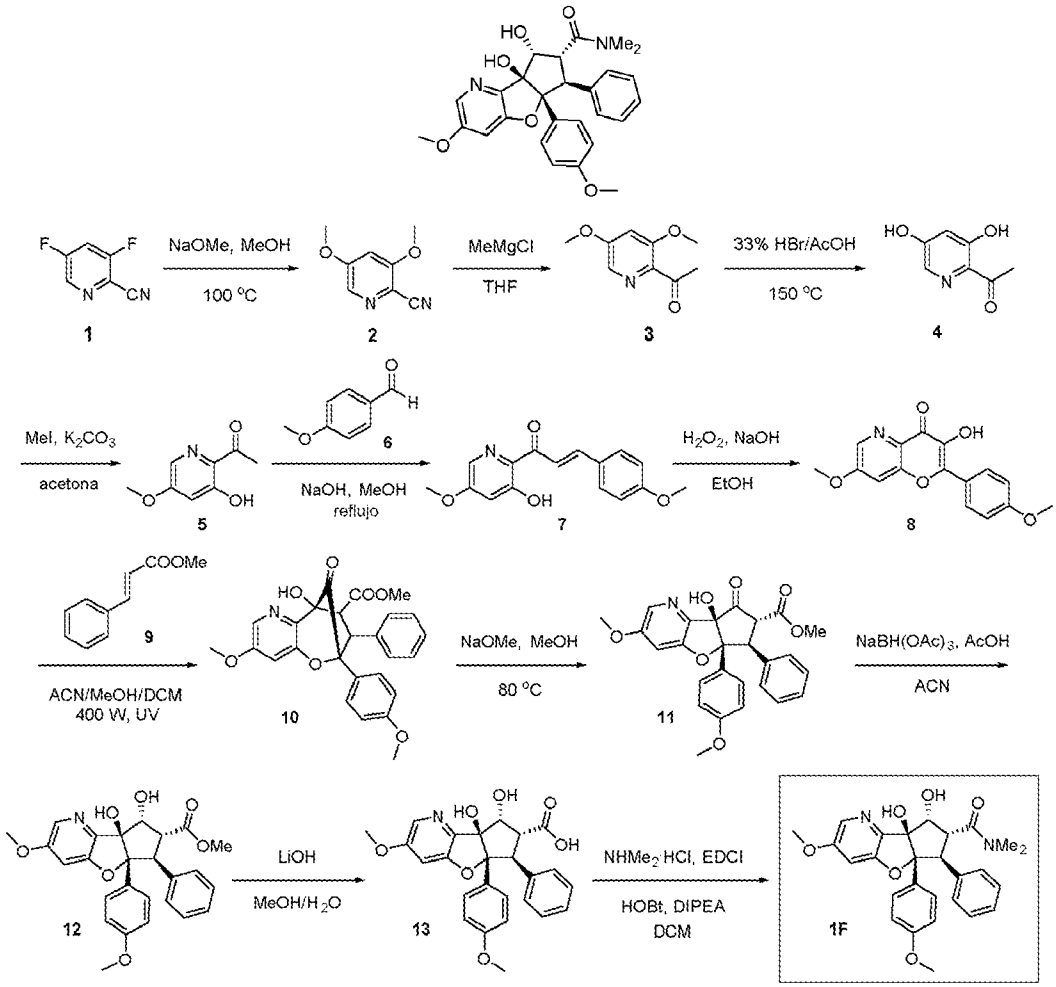
La formación del compuesto I (R^{4a} = -$CH_2NR^9_2$ y R^{4b} = OH) se logra por una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. XXXIII se convierte en la olefina LII seguida de dihidroxilación en presencia de tetróxido de osmio para generar LIII. El grupo hidroxilo primario de LIII se oxida selectivamente, seguido de aminación reductora para dar la amina LV. La desprotección y/o manipulación adicional de grupos funcionales, si es necesario, genera el compuesto I (R^{4a} = -$CH_2NR^9_2$ y R^{4b} = OH). El compuesto I en su forma enantiomérica pura se obtiene finalmente por separación por HPLC quiral.

En los métodos anteriores, se entiende que si se usan grupos protectores durante la síntesis de compuestos intermedios, o si un compuesto de Fórmula I contiene uno o más grupos protectores, entonces dichos grupos protectores se eliminan por métodos conocidos en la técnica química. Otras transformaciones de grupos funcionales, tales como la conversión del átomo X de S a $S(O)_2$, de C=O a $C=CR^6R^7$, de NH a Nalquilo(C_1-C_8) y la conversión de un compuesto intermedio o un compuesto de fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable se llevan a cabo usando métodos convencionales conocidos en la técnica química.

Ejemplos

Ejemplo 1

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 1F)



Síntesis de 3,5-dimetoxipicolinonitrilo (**2**)

A una disolución de 3,5-difluoropicolinonitrilo (**1**, 50 g, 0.36 mol) en metanol (80 ml), se añadió metóxido sódico (30% en metanol, 150 ml, 0.83 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100ºC durante 12 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución saturada de cloruro amónico (50 ml) para dar un precipitado. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la 3,5-dimetoxipicolinonitrilo (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 42 g, 72%; MS (ESI) *m/z* 165.23[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**3**)

A una disolución de 3,5-dimetoxipicolinonitrilo (**2**, 42 g, 256 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a -20ºC, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (255.8 ml, 767.53 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución de hidróxido de sodio 1 M y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**3**) como un aceite amarillo. Rendimiento: 30.0 g, 64.72%; MS (ESI) *m/z* 181.61[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**)

Un tubo sellado se cargó con 1-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**3**, 30.0 g, 165.9 mmol) y se añadió ácido bromhídrico (33% en ácido acético, 300 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 16 h. Tras completarse, los compuestos volátiles se separaron a presión reducida y el compuesto bruto se neutralizó a pH ~8 usando hidróxido de sodio al 10% y se añadió acetato de etilo (300 ml). La disolución se pasó a través de un lecho de Celite y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó de los filtrados combinados y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**) como un aceite marrón. Rendimiento: 9.0 g, 35%; MS (ESI) *m/z* 152.0[M-I]$^-$.

Síntesis de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**5**)

A una disolución de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**, 9.0 g, 58.8 mmol) en acetona (100 ml) a 0ºC, se añadió carbonato de potasio (24.3 g, 176.4 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse, el disolvente se separó por destilación y se añadió agua (20 ml). La masa de reacción se extrajo con metanol en diclorometano al 5% (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar la 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**5**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8.5 g, bruto.

Síntesis de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**7**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**5**, 8.5 g, 50.8 mmol) e hidróxido de sodio (6.1 g, 152.0 mmol) en metanol (50 ml), se añadió 4-metoxibenzaldehído (**6**, 6.9 g, 50.8 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**7**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 9.0 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 286.23 [M+1]$^+$.

Síntesis de 3-hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**8**)

A una disolución de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**7**, 9.0 g, 31.5 mmol) e hidróxido de sodio (3.78 g, 94.7 mmol) en metanol (50 ml) a 0ºC, se añadió peróxido de hidrógeno (10.73 ml, 94.7 mmol). La masa de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 3-hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.5 g, 37%; MS (ESI) *m/z* 452.19[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-9-hidroxi-3-metoxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**10**)

Una disolución de 3-hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**8**, 3.5 g, 11.3 mmol) y cinamato de metilo (**9**, 19 g, 111.7 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 15 h a 400 vatios de luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-9-hidroxi-3-metoxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**10**). Rendimiento: 3.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-8a-hidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**)

El compuesto bruto rac-(7*S*,8*S*,9*R*)-9-hidroxi-3-metoxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**10**, 3.0 g)) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (30 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-8a-hidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**, 3.0 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (8.27 g, 3.9 mmol), rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-8a-hidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**, 3.0 g, 6.5 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió ácido acético (3.9 g, 66.5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el

rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**). Rendimiento: 1.2 g, 39.86%; MS (ESI) *m/z* 464.29[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**13**)

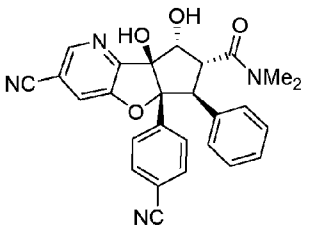
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**, 1.2 g, 2.5 mmol) en metanol y agua (3:1, 20 ml), se añadió hidróxido de litio (1.49 g, 62.2 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**13**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.9 g, 77.33%; MS (ESI) *m/z* 450.28[M+1]$^+$.

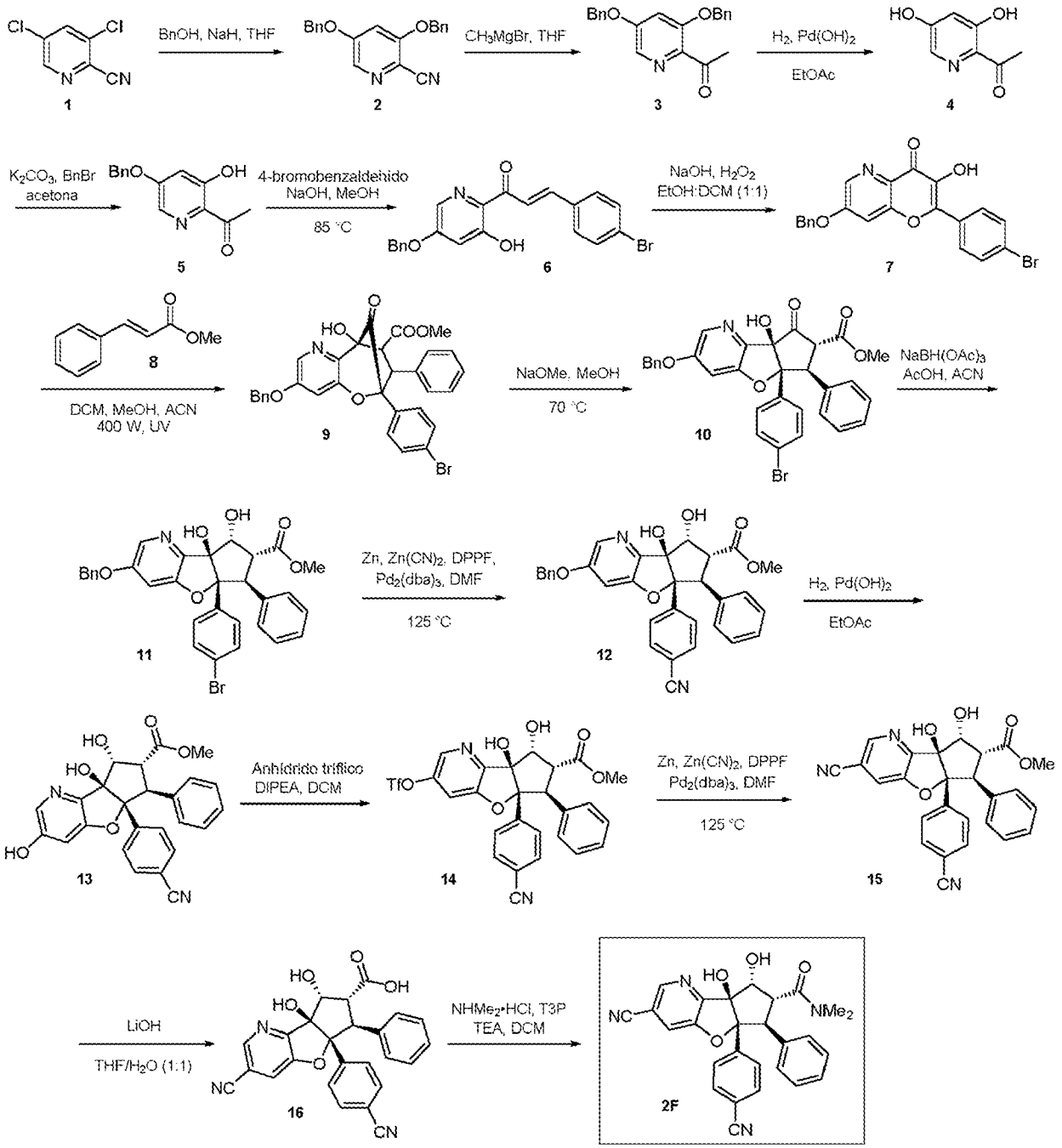
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 1F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**13**, 0.9 g, 2.0 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g, 6.0 mmol), hidroxibenzotriazol (0.8 g, 6.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.55 g, 12.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.814 g, 10.02 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70-90% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 1F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.077 g, 7.33%; MS (ESI) *m/z* 477.22[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 6.94-6.98 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 2

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 2F)





Síntesis de 3,5-bis(benciloxi)picolinonitrilo (**2**)

A una disolución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (**1**, 65.0 g, 377.2 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (27.2 g, 1.13 mol) a 0ºC. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió alcohol bencílico (81.37 ml, 755 mmol) y la reacción se agitó durante otras 3 h. Tras completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de cloruro amónico a 0ºC. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1000 ml), se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 × 200 ml) y después con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar hasta sequedad y triturar con pentano. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el 3,5-bis(benciloxi)picolinonitrilo (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 130.0 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 317.21[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(3,5-bis(benciloxi)piridin-2-il)etan-1-ona (**3**)

A una disolución de 3,5-bis(benciloxi)picolinonitrilo (**2**, 70.0 g, 221.5 mmol) en tetrahidrofurano seco (500 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (78.37 ml, 664.5 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a -30ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, la masa de reacción se trató con cloruro de hidrógeno 6 M y se agitó durante 2 h. El compuesto bruto se extrajo con acetato de etilo. La

capa orgánica se lavó con disolución de hidróxido de sodio 1 M, agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(3,5-bis(benciloxi)piridin-2-il)etan-1-ona (**3**) como un aceite amarillo. Rendimiento: 82.0 g, 93.75%; MS (ESI) *m/z* 334.16[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(3,5-bis(benciloxi)piridin-2-il)etan-1-ona (**3**, 82.0 g, 246.2 mmol) en acetato de etilo (500 ml), se añadió hidróxido de paladio (34.47 g, 246.2 mmol, 50% húmedo). La reacción se lavó dos veces por barrido de hidrógeno gaseoso y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de hidrógeno. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**) como un aceite marrón. Rendimiento: 40.0 g, 88.8%; MS (ESI) *m/z* 152.13[M-1]$^-$.

Síntesis de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**5**)

A una disolución de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**, 40.0 g, 261.4 mmol) en acetona (250 ml), se añadió carbonato de potasio (72.15 g, 522.8 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de bencilo (21.7 ml, 182.9 mmol) y la reacción se agitó durante otras 3 h. Tras completarse, los compuestos volátiles se separaron a presión reducida y el residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 × 150 ml) y salmuera (150 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar hasta sequedad y se trituró con pentano. El sólido se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**5**) como un sólido marrón. Rendimiento: 50.0 g, 94.1%; MS (ESI) *m/z* 244.04[M+1]$^+$.

Síntesis de (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**6**)

A una disolución de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**5**, 50.0 g, 205.6 mmol) e hidróxido de sodio (24.69 g, 617.28 mmol) en metanol (100 ml), se añadió 4-bromobenzaldehído (38.06 g, 205.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85ºC durante 2 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 50.2 g, 59.64%; MS (ESI) *m/z* 410.05[M+1]$^+$.

Síntesis de 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**7**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**6**, 20.0 g, 48.8 mmol) e hidróxido de sodio (13.7 g, 342.2 mmol) en etanol:diclorometano (1:1, 100 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (15.11 ml, 684.5 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 11.0 g, 53%; MS (ESI) *m/z* 424.03[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**9**)

Una disolución de 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (7, 11.0 g, 25.94 mmol) y cinamato de metilo (**8**, 42.28 g, 259.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 15 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el rac-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**9**, 11.2 g, bruto).

Síntesis de rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**9**, 11.2 g) se suspendió en metanol (100 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (110 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**). Rendimiento: 11.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**)

El compuesto bruto anterior (**10**, 11.0 g, bruto) se cargó en una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (23.4 g, 112.4 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y ácido acético (11.3 ml, 188.33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de

bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 5.7 g, 51.77%; MS (ESI) *m/z* 588.38[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**)

A una disolución de rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**, 5.0 g, 8.50 mmol) en dimetilformamida, se añadieron cianuro de zinc (6.12 g, 52.0 mmol) y zinc (0.055 g, 0.84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.124 g, 0.169 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.233 g, 0.254 mmol), se continuó desgasificando durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 125ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.4 g, 96.9%; MS (ESI) *m/z* 535.13[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**13**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**, 2.5 g, 4.61 mmol) en acetato de etilo (50 ml), se añadió hidróxido de paladio (1.66 g, 11.6 mmol, 50% húmedo) a temperatura ambiente. La reacción se lavó dos veces por barrido con hidrógeno gaseoso y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de hidrógeno. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**13**) como un aceite marrón. Rendimiento: 2.01 g, 96.9%; MS (ESI) *m/z* 443.15[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (14)

A una disolución de rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**13**, 2.01 g, 4.52 mmol) en diclorometano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.57 g, 4.41 mmol) a -78ºC seguido de la adición de anhídrido tríflico (0.765 ml, 3.78 mmol). La reacción se agitó a -78ºC durante 45 min. Después de completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de bicarbonato sódico a 0ºC. El compuesto bruto se extrajo con diclorometano (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 × 50 ml) después con salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar hasta sequedad y se trituró con pentano. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**14**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.01 g, 77.9%; MS (ESI) *m/z* 577.1[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**15**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**14**, 2.0 g, 3.48 mmol) en dimetilformamida, se añadieron cianuro de zinc (2.4 g, 20.09 mmol) y zinc (0.027 g , 0.418 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (51.0 mg, 0.006 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (95 mg, 0.104 mmol), se continuó desgasificando durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 125ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**15**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.9 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 454.38[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**16**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**15**, 1.9 g, 3.29 mmol) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.237 g, 9.87 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido

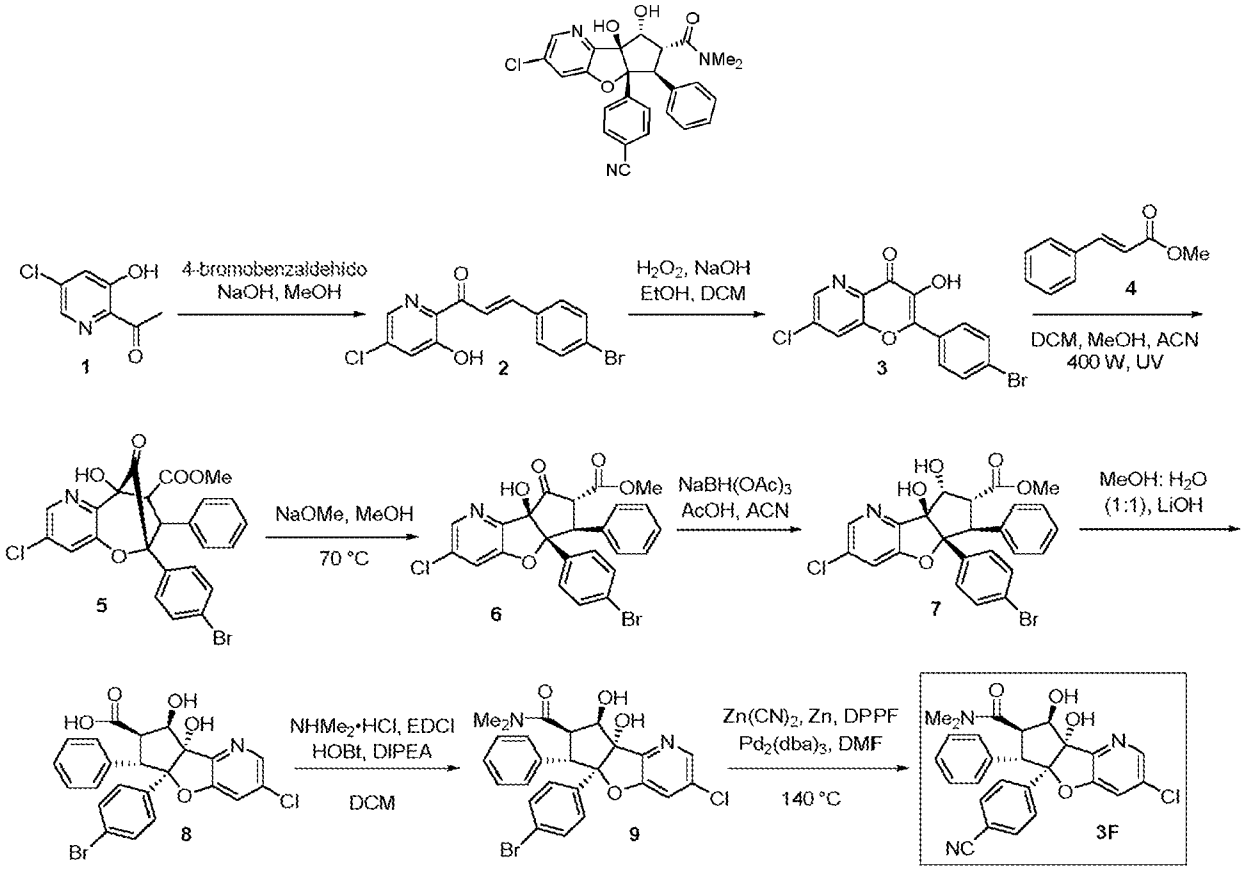
precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (16) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.55 g, 31%; MS (ESI) *m/z* 438.32[M-1]$^-$.

Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 2F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**16**, 0.5 g, 1.1 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron trietilamina (0.46 ml, 3.4 mmol) y dimetilamina•cloruro de hidrógeno (0.139 g, 1.17 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 5 min y se trató con anhídrido propilfosfónico (0.139 ml, 1.7 mmol, 50% en acetato de etilo) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70-90% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac-Comp. Nº* 2F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 160 mg, 30%; Pico 1 (Comp. Nº 2F, 35 mg), $[\alpha]_D$ -202.0° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 5.99 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 467.37[M+1]$^+$; UPLC: 98.66%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); Pico-2 (26 mg), $[\alpha]_D$ +242° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 8.46 min, ee >95%; MS (ESI) *m/z* 467.37[M+1]$^+$; UPLC: 99.95%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 3

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 3F)



Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**2**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 10.0 g, 58.47 mmol) e hidróxido de sodio (7.0 g, 175.0 mmol) en metanol (100 ml), se añadió 4-bromobenzaldehído (10.75 g, 58.47 mmol) y la reacción se calentó a

temperatura de reflujo durante 30 minutos. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.0 g, 63%; MS (ESI) *m/z* 338.95[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**3**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (12.0 g, 35.3 mmol) e hidróxido de sodio (10.0 g, 249.3 mmol) en etanol (120 ml) y diclorometano (40 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (8.97 ml, 94.7 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**3**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4.0 g, 33%; MS (ESI) *m/z* 354.10[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-bromofenil)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**5**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**3**, 4.0 g, 11.39 mmol) y cinamato de metilo (**4**, 18.46 g, 113.9 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 15 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-bromofenil)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**5**, 6.0 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-bromofenil)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**5**, 6.0 g) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (30 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**, 5.0 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto anterior (**6**, 5.0 g, 9.74 mmol) se cargó en una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (12.6 g, 58.4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y ácido acético (3.6 ml, 97.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.3 g, 66%; MS (ESI) *m/z* 516.01[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**8**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 3.3 g, 6.4 mmol) en metanol: agua (3:1, 11 ml), se añadió hidróxido de litio (3.68 g, 153.6 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 5 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**8**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.2 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 502.02[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**9**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**8**, 3.2 g, 6.39 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida-cloruro de hidrógeno (3.6 g, 19.16 mmol), hidroxibenzotriazol (2.8 g, 19.16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7.3 ml, 41.9 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió dmetilamina•cloruro de hidrógeno (2.8 g, 34.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante

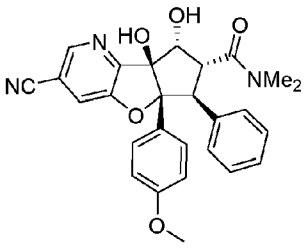
12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70-90% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.9 g, 76%; MS (ESI) *m/z* 529.05[M+1]$^+$.

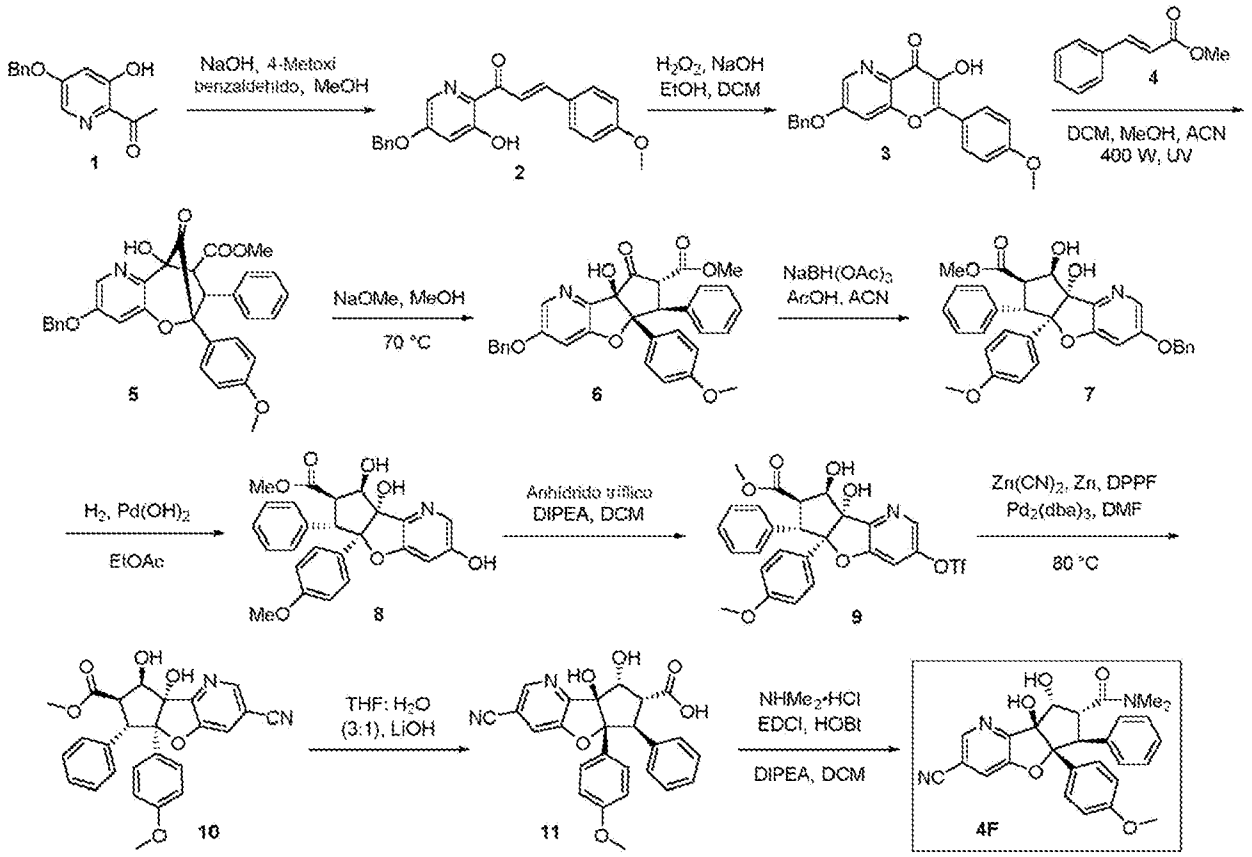
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 3F)

A una disolución de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (9, 1.5 g, 2.84 mmol) en dimetilformamida (25 ml), se añadieron cianuro de zinc (6.0 g, 17.0 mmol) y zinc (0.022 g , 0.34 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.041 g, 0.056 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.078 g, 0.085 mmol) a la reacción anterior y se continuó desgasificando durante otros 5 min seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 140ºC durante 1 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y el compuesto bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a vacío para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 3F) como un sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 1.1 g (85%); Pico 1 (Comp. Nº 3F, 40 mg), $[\alpha]_D$ -180.5° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 7.95 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 476.35[M+1]$^+$; UPLC: 98.31%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). Pico 2 (41 mg), $[\alpha]_D$ +180° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 15.19 min, ee >98.5%; MS (ESI) *m/z* 476.35[M+1]$^+$; UPLC: 98.76%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 4

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 4F)





Síntesis de (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**2**)

A una disolución de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (42.0 g, 172.8 mmol) e hidróxido de sodio (20.97 g, 518.5 mmol) en metanol (200 ml), se añadió 4-metoxibenzaldehído (31.97 g, 172.8 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 62.3 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 362.32[M+1]$^+$.

Síntesis de 7-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**3**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**2**, 54.0 g, 149 mmol) e hidróxido de sodio (47.8 g, 1.19 mol) en etanol (300 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (27.6 ml, 747 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M a 0ºC. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 20.5 g, 36%; MS (ESI) *m/z* 376.11[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**5**)

Una disolución de 7-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (18.0 g, 48.0 mmol) y cinamato de metilo (**4**, 77.8 g, 480.0 mmol) en diclorometano (200 ml) acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió con 400 vatios de luz UV durante 15 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice, eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**5**, 15.0 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-8a-hidroxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**5**, 15.0 g) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (30 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato

de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-8a-hidroxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**,12.5 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto anterior (**6**, 12.5 g, 6.0 mmol) se añadió a una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (14.8 g, 4.21 mmol) en acetonitrilo (130 ml) y ácido acético (13.93 ml, 23.27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50%-70%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 4.5 g, 35%; MS (ESI) *m/z* 540.25[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3,8,8a-trihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 3.0 g, 5.55 mmol) en acetato de etilo (300 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de paladio (0.195 g, 2.78 mmol, 50% húmedo). La reacción se lavó dos veces por barrido con hidrógeno gaseoso y se agitó bajo presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3,8,8a-trihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.8 g, 94%; MS (ESI) *m/z* 450.17[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3,8,8a-trihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 2.2 g, 4.8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.94 g, 7.3 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno a -78ºC se añadió lentamente anhídrido tríflico (1.79 g, 6.36 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a -78ºC y se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de bicarbonato sódico a 0ºC. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 × 50 ml) y después con solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar hasta sequedad. El sólido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.5 g, 87.8%; MS (ESI) *m/z* 582.05[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**, 0.5 g, 0.86 mmol) en dimetilformamida a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (0.6 g, 5.13 mmol) y zinc (0.067 g , 0.10 mmol) y la reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.023 g, 0.025 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.025 g, 0.034 mmol) y se continuó desgasificando con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 85ºC durante 1 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada. El sólido precipitado se filtró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron hasta sequedad a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 150 mg, 38%; MS (ESI) *m/z* 459.19[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**, 0.42 g, 0.91 mmol) en tetrahidrofurano:agua (3:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.066 g, 2.75 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido cítrico 1 M a pH ~5. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**) como un sólido blanquecino.

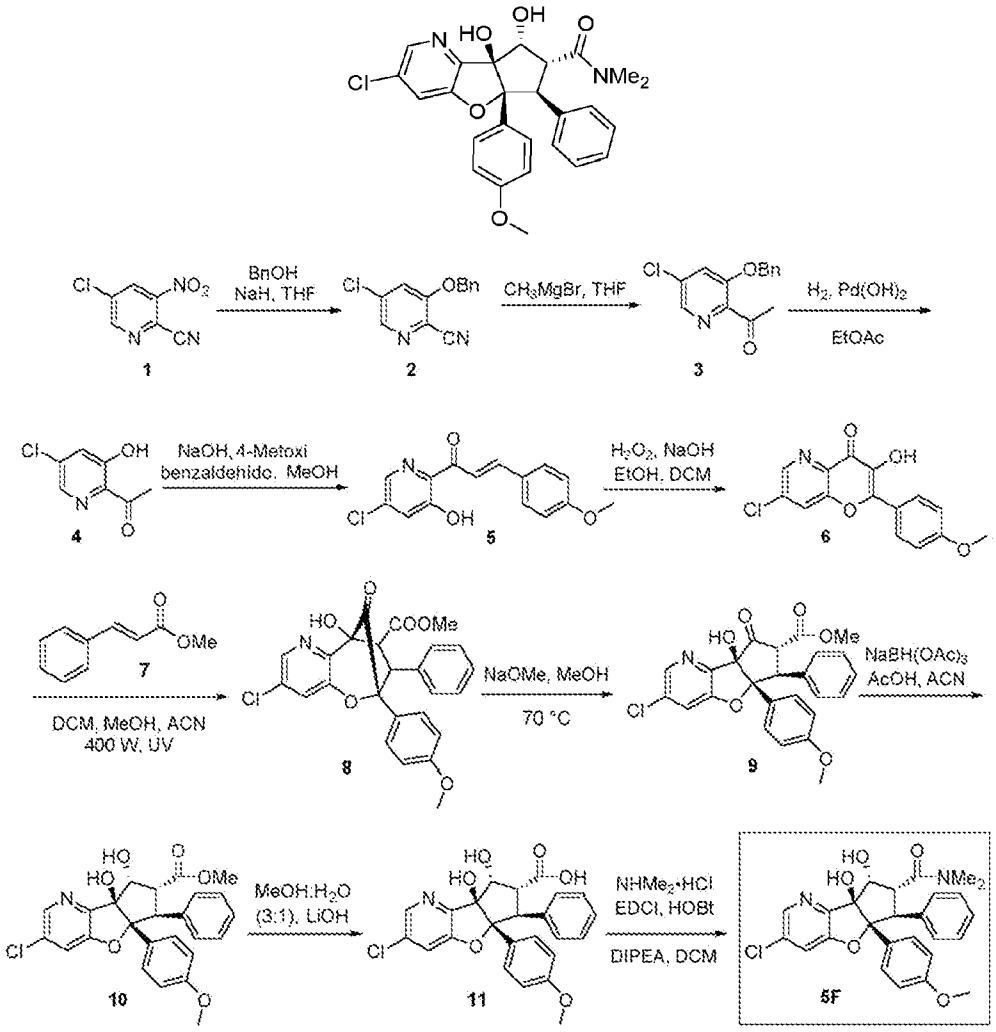
Rendimiento: 0.3 g, 73.7%; MS (ESI) *m/z* 445.19[M+1]$^+$.

Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 4F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**, 0.3 g, 0.67 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.388 g, 2.02 mmol), hidroxibenzotriazol (0.27 g, 2.02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.52 mg, 4.05 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió dimetilamina•cloruro de hidrógeno (0.274 g, 3.78 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70-90% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 4F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 250 mg, 75.9%; Pico 1 (Comp. Nº 4F, 35 mg), $[\alpha]_D$ -172.0° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 6.54 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 472.33 [M+1]$^+$; UPLC: 98.98%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz), 6.09 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); Pico-2 (35 mg), $[\alpha]_D$ +152.0° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 10.65 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 472.34[M+1]$^+$; UPLC: 99.58%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 5

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-phenyt-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 5F)



Síntesis de 3-(benciloxi)-5-cloropicolinonitrilo (**2**)

A una disolución de 5-cloro-3-nitropicolinonitrilo (**1**, 25.0 g, 273.2 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (11.0 g, 273.2 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 30 minutos y después se añadió alcohol bencílico (29.5 ml, 273.2 mmol) y se continuó agitando durante otras 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se trató con disolución saturada de cloruro amónico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trató con pentano (100 ml) para obtener un sólido que se filtró y se secó a vacío para proporcionar el 3-(benciloxi)-5-cloropicolinonitrilo (**2**) como un sólido parduzco. Rendimiento: 28.0 g, 84%; MS (ESI) *m/z* 245.09[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(3-(benciloxi)-5-cloropiridin-2-il)etan-1-ona (**3**)

A una disolución de 3-(benciloxi)-5-cloropicolinonitrilo (**2**, 28.0 g, 114.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (114.0 ml, 344.0 mmol) a -30ºC a lo largo de un periodo de 30 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se trató con cloruro de hidrógeno 6 M (pH ~3) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con disolución de hidróxido de sodio 1 M (50 ml), agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(3-(benciloxi)-5-cloropiridin-2-il)etan-1-ona (**3**) como un aceite amarillo. Rendimiento: 19.0 g, 29.9%; MS (ESI) *m/z* 262.10[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(3-(benciloxi)-5-cloropiridin-2-il)etan-1-ona (19.0 g, 72.7 mmol) en acetato de etilo se añadió hidróxido de paladio (50% húmedo) (10.0 g, 36.3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se purgó dos veces con hidrógeno gaseoso y se agitó bajo presión de hidrógeno durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona como un aceite marrón. Rendimiento: 8.0 g, 64.5%; MS (ESI) *m/z* 170.03[M-1]$^-$.

Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**5**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**4**, 8.0 g, 46.3 mmol) e hidróxido de sodio (5.6 g, 140.0 mmol) en metanol (50 ml), mmol) se añadió 4-metoxibenzaldehído (6.9 ml, 56.1 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó con alto vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.5 g, 77.7%; MS (ESI) *m/z* 290.02[M+1]$^+$.

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**6**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**5**, 10.5 g, 36.3 mmol) e hidróxido de sodio (10.0 g, 254.3 mmol) en etanol (100 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (10.73 ml, 94.7 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**6**) como un sólido rojo ladrillo. Rendimiento: 6.5 g, 59%; MS (ESI) *m/z* 304.17[M+1]$^+$

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**6**, 6.5 g, 21.4 mmol) y cinamato de metilo (**7**, 34.7 g, 214.5 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 15 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**8**, 4.0 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**8**, 4.0 g) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (30 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-

b]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**, 2.8 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

El compuesto bruto anterior (**9**, 2.8 g, 6.0 mmol) se añadió a una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (8.9 g, 42.1 mmol) en mezcla de acetonitrilo (30 ml) y ácido acético (3.6 ml, 60.2 mmol), la masa de reacción resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.7 g, 25%; MS (ESI) *m/z* 468.11 $[M+1]^+$

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**)

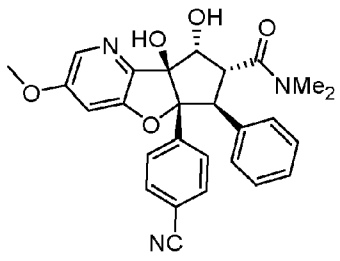
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**, 0.7 g, 1.48 mmol) en metanol: agua (3:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.539 g, 22.48 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.4 g, 58.9%; MS (ESI) *m/z* 452.11 $[M-1]^-$.

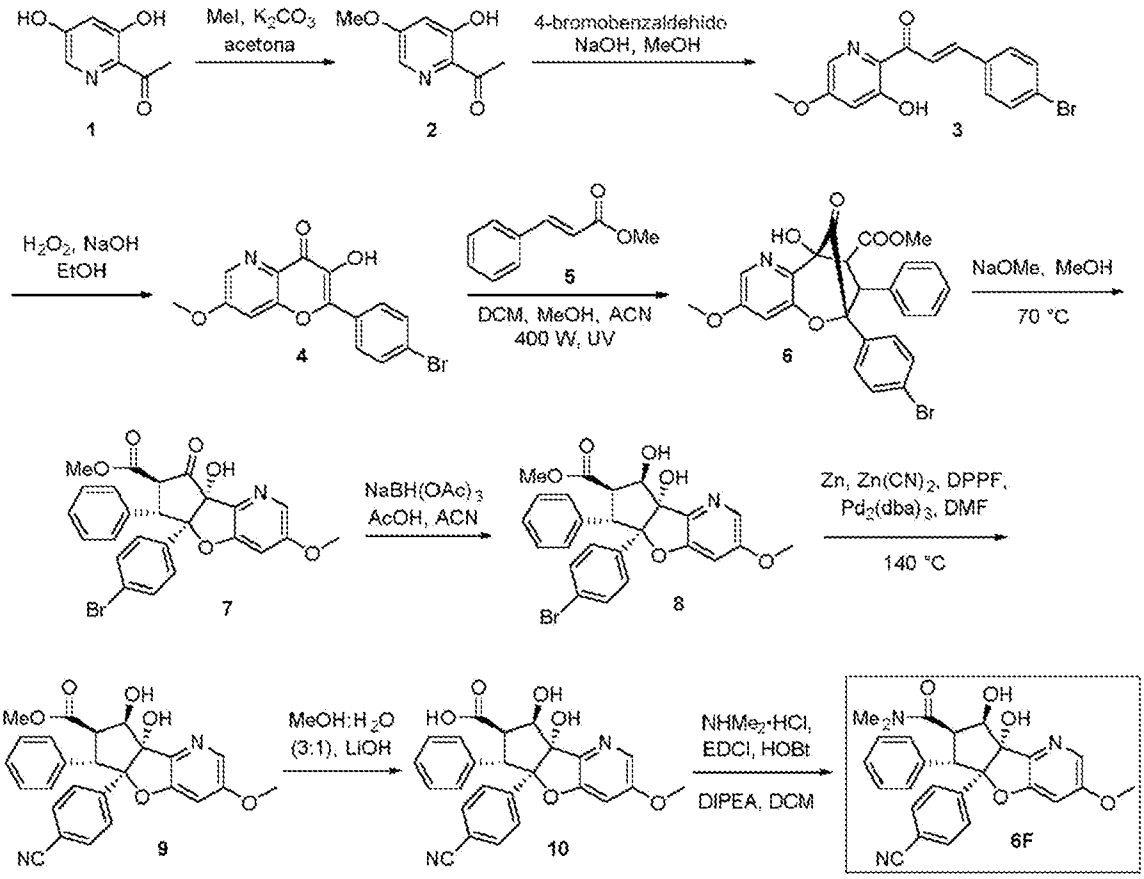
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 5F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**, 0.4 g, 0.88 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.508 g, 2.6 mmol), hidroxibenzotriazol (0.35 g, 2.6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.9 ml, 5.29 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió dimetilamina•cloruro de hidrógeno (0.357 g, 4.41 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70-90% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac-Comp. Nº* 5F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron usando columna chiralpak IB (4.6 × 250) mm. Rendimiento: 100 mg, 23.5%; Pico 1 (Comp. Nº 5F, 30 mg), $[\alpha]_D$ -179.0° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 6.87 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 481.33$[M+1]^+$; UPLC: 99.92%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 4H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). Pico-2 (50 mg), $[\alpha]_D$ +180.0° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 12.16 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 481.33$[M+1]^+$; UPLC: 99.26%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 4H), 6.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.48 *(d, J* = 13.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 6

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 6F)





Síntesis de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**2**)

A una disolución de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 14.0 g, 92.2 mmol) en acetona (50 ml) se añadió carbonato de potasio (12.7 g, 276.3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (13.07 g, 92.10 mmol) a la suspensión anterior y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, los compuestos volátiles se separaron y el residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml) y solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El compuesto bruto se trituró con pentano. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**2**) como un sólido parduzco. Rendimiento: 8.0 g, 52%.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (**2**, 8.0 g, 47.8 mmol) e hidróxido de sodio (5.74 g, 143.6 mmol) en metanol (120 ml), se añadió 4-bromobenzaldehído (8.85 g, 47.8 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 14.0 g, 87.7%; MS (ESI) *m/z* 334.01[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3**, 14.0 g, 36.3 mmol) e hidróxido de sodio (11.73 g, 126.1 mmol) en etanol (200 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (23.25 ml, 126.1 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 12.0 g, 82.53%; MS (ESI) *m/z* 348.05[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7S,8S,9R)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-3-metoxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**4**, 6.0 g, 17.24 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 27.9 g, 172.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios con luz UV durante 15 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-

6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-3-metoxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**, 3.5 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-3-metoxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**, 3.5 g) se suspendió en metanol (20 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (20 ml) y se calentó la mezcla a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida hasta el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 3.5 g, bruto).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

El compuesto bruto anterior (**7**, 3.5 g, 7.6 mmol) se cargó en una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (9.72 g, 4.58 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y ácido acético (4.57 ml, 60.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 50%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.8 g, 23.5%; MS (ESI) *m/z* 510.03[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**)

A una mezcla de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 0.8 g, 1.56 mmol) en dimetilformamida a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (1.123 g, 9.59 mmol) y zinc (0.022 g, 0.18 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.041 g, 0.313 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.078 g, 0.470 mmol) a la reacción anterior y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 min y después se calentó a 140ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada. El sólido precipitado se filtró y el producto bruto se trituró con n-pentano. El sólido se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.75 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 459.35[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**10**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**, 0.75 g, 1.63 mmol) en metanol:agua (3:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.411 g, 9.81 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido cítrico 1 M a pH ~5. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**10**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.6 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 445.35[M+1]$^+$.

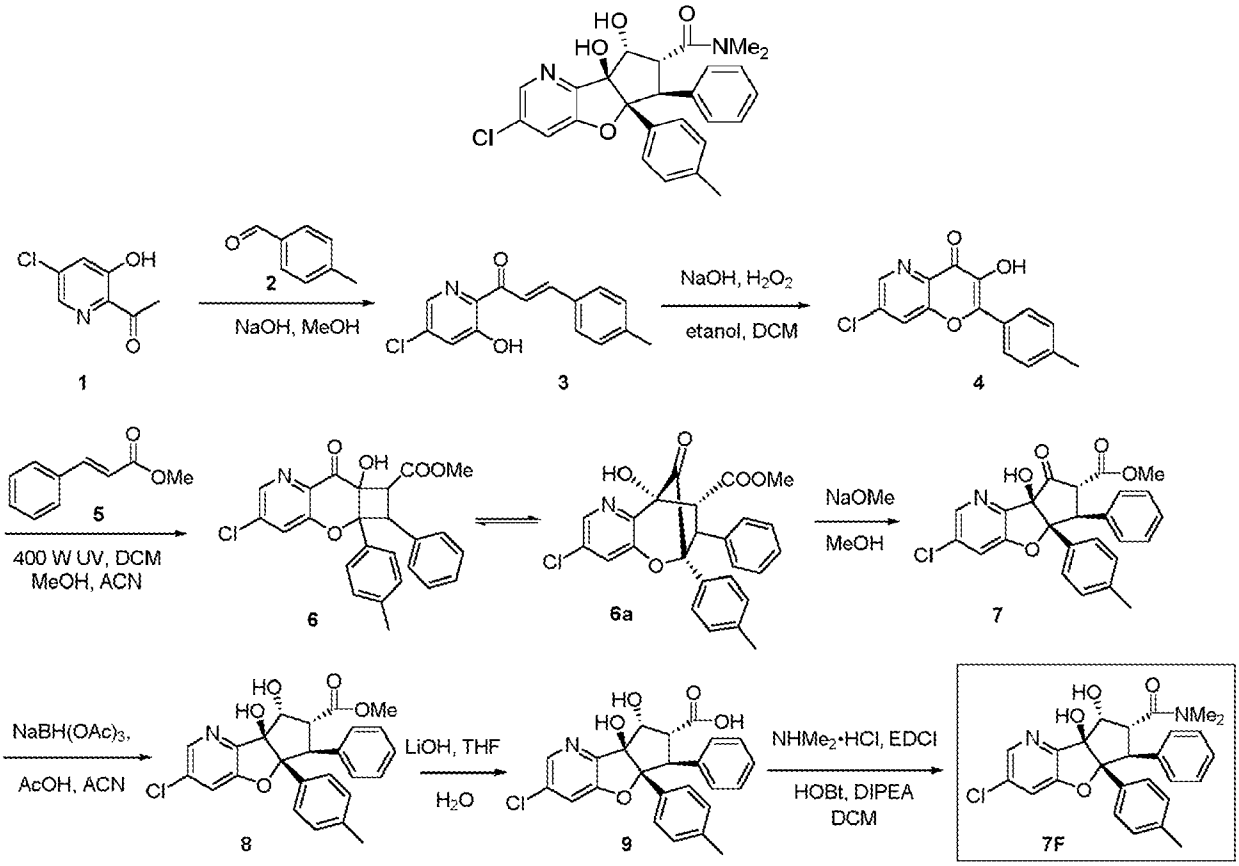
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 6F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**10**, 0.6 g, 1.35 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.77 g, 4.05 mmol), hidroxibenzotriazol (0.54 g, 4.05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.04 g, 8.10 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.55 g, 6.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 6F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 110 mg, 17%; Pico 1 (Comp. Nº 6F, 54 mg), $[\alpha]_D$ -106° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 6.86 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 472.37[M+1]$^+$; UPLC: 96.33%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz,

2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.16 (s ancho, 1H), 4.77 (s ancho, 1H), 4.54 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). Pico 2 (45 mg), $[\alpha]_D$+147.1° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 12.85 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 472.37$[M+1]^+$; UPLC: 99.95%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.17 (s ancho, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 7

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 7F)



Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 6.0 g, 34.9 mmol) en metanol (30 ml), se añadieron hidróxido de sodio (4.19 g, 104.9 mmol) y 4-metilbenzaldehído (**2**, 4.19 g, 34.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85ºC durante 2 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g, 52.08%; MS (ESI) *m/z* 274.13$[M+1]^+$.

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-2-(p-tolil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (**3**, 5.0 g, 18.3 mmol) en etanol/diclorometano (1:1, 20 ml), se añadió hidróxido de sodio (6.45 g, 161.15 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (4.8 ml, 161.15 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-3-hidroxi-2-(*p*-tolil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.66 g, 25%; MS (ESI) *m/z* 288.14$[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**/**6a**)

Una disolución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(*p*-tolil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**4**, 1.3 g, 4.5 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 6.99 g, 45.1 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de

reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 15 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**/**6a**). Rendimiento: 1.1 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto *rac*-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**, 1.1 g) se suspendió en metanol (10 ml) y se añadió metóxido sódico (25% en metanol, 10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la reacción se inactivó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**). Rendimiento: 0.9 g; bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 0.9 g) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (2.54 g, 11.9 mmol) y ácido acético (1.1 ml, 20.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.25 g, 27%; MS (ESI) *m*/*z* 452.33 $[M+1]^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**)

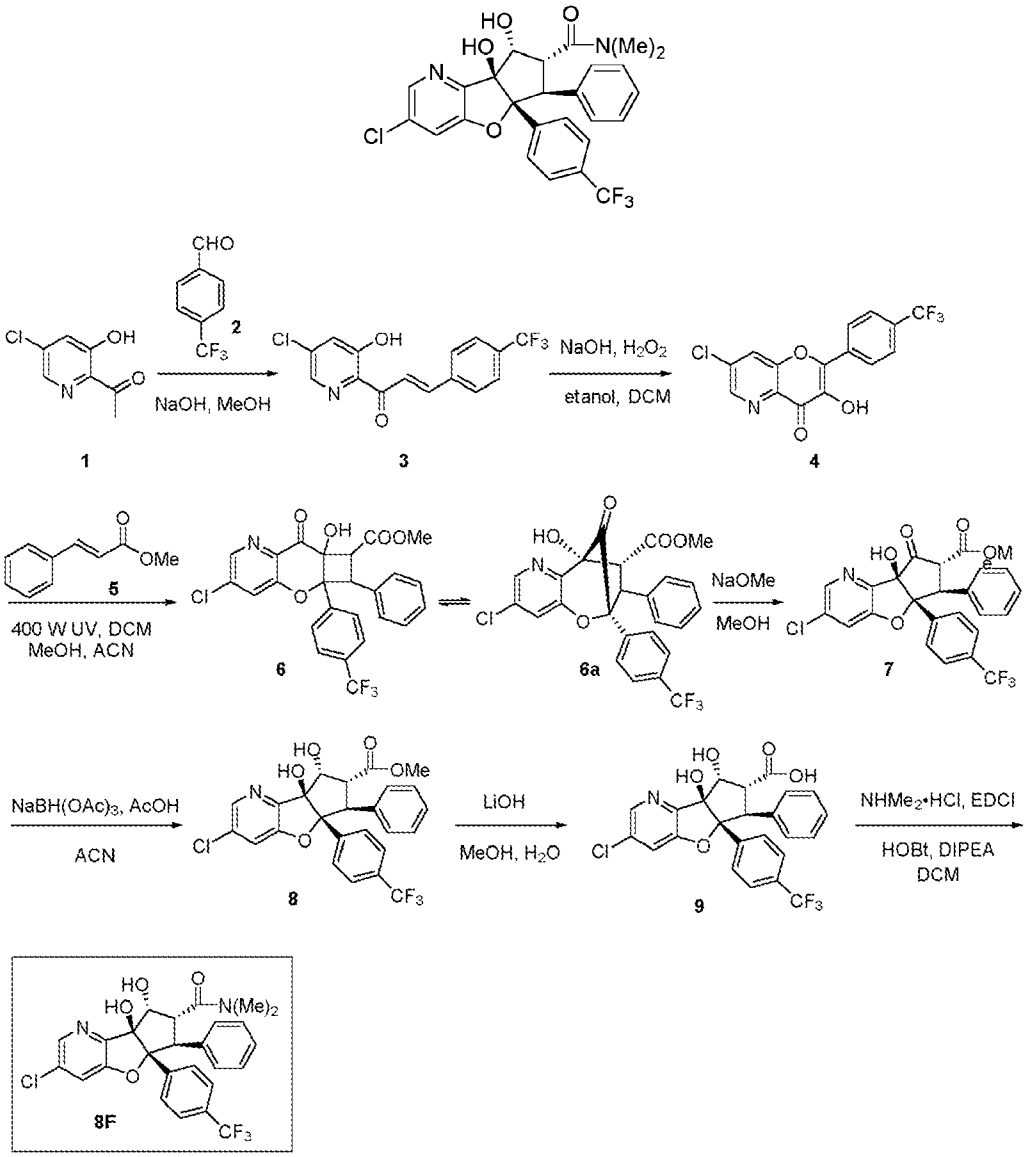
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 0.25 g, 0.55 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3:1, 4.0 ml), se añadió hidróxido de litio (0.26 g, 11.0 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.13 g, 54.0%; MS (ESI) *m*/*z* 438.32$[M+1]^+$.

Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 7F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**, 0.13 g, 29.7 mmol) en diclorometano (5.0 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.046 g, 0.50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.067 g, 0.49 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.15 ml, 0.49 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.032 g, 0.34 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(*p*-tolil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 7F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.07 mg, 50%, MS (ESI) *m*/*z* 465.32$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Pico 1 (13 mg); $[\alpha]_D$ +212.0° (c 0.1, $CHCl_3$); R_t = 10.18 min, ee >95%; MS (ESI) *m*/*z* 465.32$[M+1]^+$; UPLC 97.1%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.5, 1H), 4.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.23-4.18 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 7F, 9 mg); $[\alpha]_D$ -191.1° (c 0.1, $CHCl_3$); R_t = 22.4 min, ee >99%; MS (ESI) *m*/*z* 465.32$[M+1]^+$; UPLC 99.8%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = *8.2* Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.6, 1H), 4.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.23-4.18 (dd, *J*= 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Ejemplo 8

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 8F)



Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 6.0 g, 35.08 mmol) en metanol (20 ml), se añadieron hidróxido de sodio (4.2 g, 105.24 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (**2**, 6.1 g, 35.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.0 g, 55%; MS (ESI) *m/z* 328.26[M+1]$^+$.

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 6.0 g, 18.3 mmol) en etanol/diclorometano (1:1, 200 ml), se añadió hidróxido de sodio al 10% (50.1 ml, 128.4 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (12.5 ml, 128.4 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 30 min (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7, después se separó por destilación el diclorometano y el sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol y *n*-pentano. El sólido se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido naranja claro. Rendimiento: 3.5 g, 56%; MS (ESI) *m/z* 342.06[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(6*R*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**/**6a**)

Una disolución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**4**, 3.0 g, 8.79 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 14.2 g, 87.9 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24 h a 400 vatios de luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por Combi-flash (24 g columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(6*R*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**/**6a**) como un sólido marrón pegajoso. Rendimiento: 3.0 g, bruto; MS (ESI) *m*/*z* 504.39[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto *rac*-(6*R*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**/**6a**, 3.0 g, 5.96 mmol) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 30 ml) y se calentó la mezcla a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón pegajoso. Rendimiento: 2.5 g, bruto; MS (ESI) *m*/*z* 504.10[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 2.5 g, 4.97) en acetonitrilo (250 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (6.0 g, 29.82 mmol) y ácido acético (3.0 ml, 49.7 mmol) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.1 g, 44%; MS (ESI) *m*/*z* 506.8[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 1.1 g, 2.1 mmol) en metanol y agua (3:1, 13 ml), se añadió hidróxido de litio (2.19 g, 52.2 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 900 mg, 85%; MS (ESI) *m*/*z* 492.5[M+1]$^+$

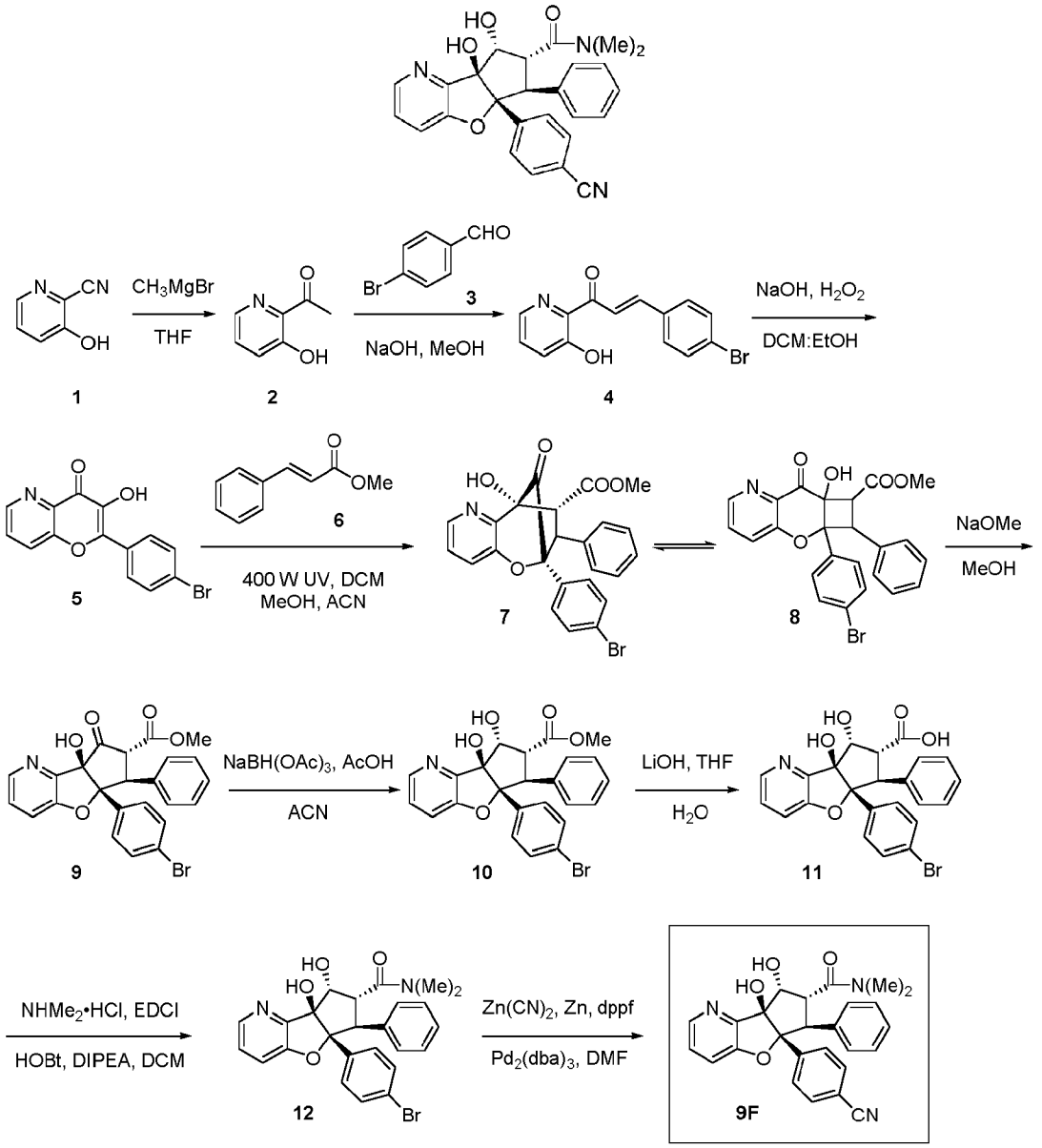
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 8F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**, 0.90 g, 1.83 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.0 g, 5.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.74 g, 5.4 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.9 ml, 10.9 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.74 g, 9.1 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 8F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.5 g, 53%; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 × 250) mm]. Pico 1 (50 mg); $[\alpha]_D$ +212.0° (c 0.1, $CHCl_3$); R_t = 6.26 min, ee >99%; MS (ESI) *m*/*z* 519.30[M+1]$^+$; UPLC 97%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 13.6 Hz, 8.9 Hz, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 8F, 50

mg); $[\alpha]_D$ -194.5° (c 0.1, $CHCl_3$); R_t = 12.49 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 519.31 $[M+1]^+$; UPLC 99%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 13.6 Hz, 8.9 Hz, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 9

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 9F)



Síntesis de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**2**)

A una disolución de 3-hidroxipicolinonitrilo (**1**, 7.0 g, 58.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (58.0 ml, 174.84 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con cloruro de hidrógeno 6 M hasta pH~ 3 y se agitó durante 2 h. Después se extrajo el compuesto bruto con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.5 g, 81.3%, bruto.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**2**, 6.5 g, 47.4 mmol) en metanol (50 ml), se añadió hidróxido de sodio (5.7 g, 142.1 mmol) seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (**3**, 10.5 g, 56.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**4**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 10.2 g, 70.7%; MS (ESI) *m/z* 304.09[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**5**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**4**, 10.0 g, 46.03 mmol) en diclorometano y etanol (1:1, 50 ml), se añadió hidróxido de sodio al 10% (92.0 ml, 322.2 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno al 30% (25 ml, 322.2 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. Los disolventes se concentraron hasta la mitad de volumen, el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.7 g, 26.4%; MS (ESI) *m/z* 318.19[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**/**8**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**5**, 3.7 g, 11.6 mmol) y cinamato de metilo (**6**, 13.2 g, 81.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (50 ml) y metanol (50 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (24 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 80% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**/**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.5 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**)

El compuesto bruto *rac*-5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**/**8**, 3.5 g) se suspendió en metanol (20 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 13.1 ml) y la mezcla se calentó a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida, la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[**4**,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[**4**,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (5.6 g, 31.2 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[**4**,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**, 2.5 g) en acetonitrilo (30 ml), se añadió ácido acético (3.13 g, 52.05 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 50%-70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[**4**,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.9 g, 37%; MS (ESI) *m/z* 482.19[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**, 0.9 g, 1.87 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3:1, 30 ml), se añadió hidróxido de litio (0.80 g, 37.3 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[**4**,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.75 g, 86%; MS (ESI) *m/z* 466.15[M-I]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**12**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**, 0.75 g, 1.60 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadieron

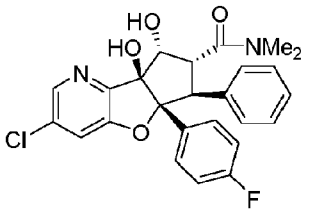
hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.614 g, 3.2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.43 g, 3.20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.85 ml, 4.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.21g, 3.20 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**12**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.450 g, 56%; MS (ESI) m/z 495.21[M+1]$^+$.

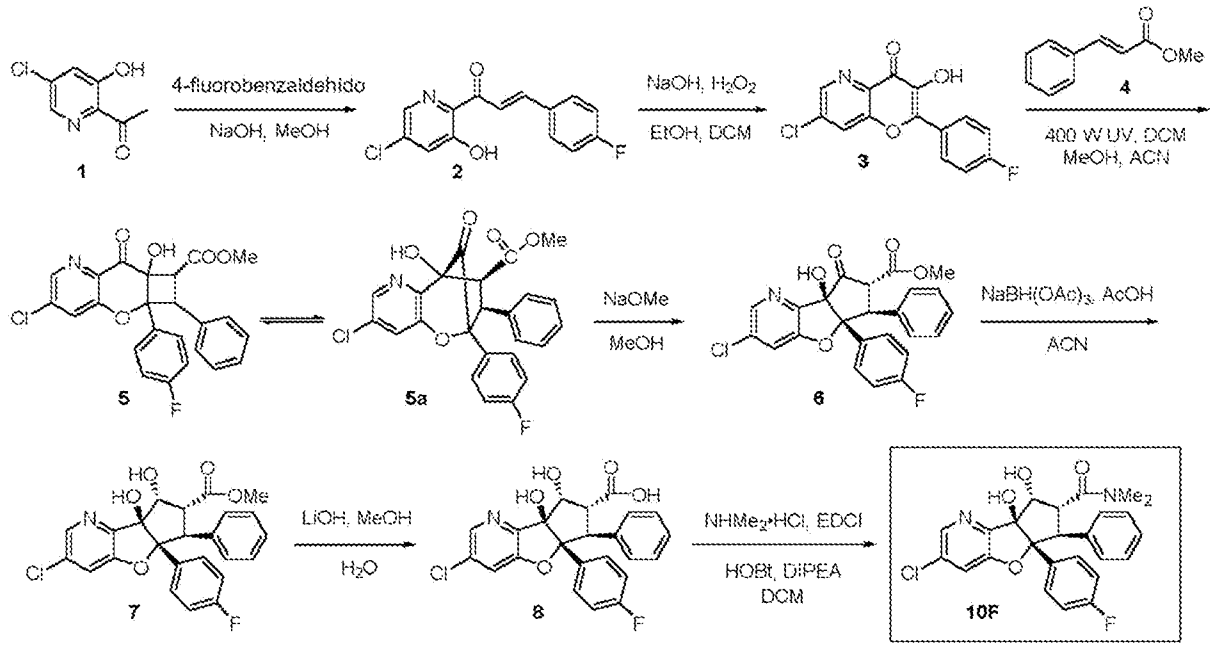
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 9F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**12**, 0.25 g, 0.504 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.335 g, 3.24 mmol) y zinc (0.001 g, 0.014 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.007 g, 0.010 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.014 g, 0.015 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 5 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 80%-100% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 9F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 210 mg, 93%; Pico 1 (25 mg), $[\alpha]_D$ +136° (c 0.23, $CHCl_3$), R_t = 7.70 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 442.40[M+1]$^+$; UPLC: 98.86%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); Pico-2 (Comp. Nº 9F, 38 mg), $[\alpha]_D$ - 166° (c 0.24, $CHCl_3$), R_t = 13.92 min, ee >95%; MS (ESI) *m/z* 442.4[M+1]$^+$; UPLC: 98.93%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.05(s, 1H), 5.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 10

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 10F)





Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (**2**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 5.0 g, 29.23 mmol) en metanol (25 ml), se añadió hidróxido de sodio (3.5 g, 87.71 mmol) seguido de adición de 4-fluorobenzaldehído (4.35 g, 35.08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (**2**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4.2 g, 51.8%; MS (ESI) *m/z* 276.16[M-1]$^-$.

Síntesis de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**3**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (**2**, 3.0 g, 10.81 mmol) en etanol/diclorometano (1:1, 100 ml), se añadió disolución de hidróxido de sodio al 10% (30.0 ml, 75.81 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (disolución al 30%, 6.7 ml, 54.1 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se vertió en agua helada y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituró con éter dietílico y n-pentano para proporcionar la 7-(cloro)-2-(4-fluoroofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5 g, 79.6%; MS (ESI) *m/z* 290.07[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**/**5a**)

Una disolución de 7-(cloro)-2-(4-fluoroofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**3**, 2.5 g, 8.59 mmol) y cinamato de metilo (**4**, 13.9 g, 85.7 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por Combi-flash (24 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**/**5a**). Rendimiento: 2.5 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**)

El compuesto bruto *rac*-3-(cloro)-5a-(4-fluoroofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**, 1.3 g) se suspendió en metanol (15 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 15 ml) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la reacción se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**). Rendimiento: 1.4 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (1.8 g, 2.86 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(cloro)-5a-(4-fluorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**, 1.3 g) en acetonitrilo (50 ml), se añadió ácido acético (1.7 ml, 28.69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.32 g, 24.6%; MS (ESI) *m/z* 456.17[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**8**)

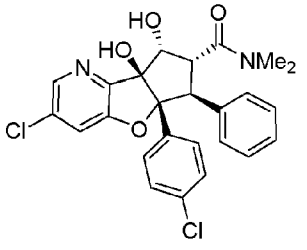
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluoroofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 0.30 g, 0.65 mmol) en metanol y agua (3:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.158 g, 6.59 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R,6S,7R,8R,8aS)*-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.25 g, 86.2%; MS (ESI) *m/z* 442.20[M+1]$^+$.

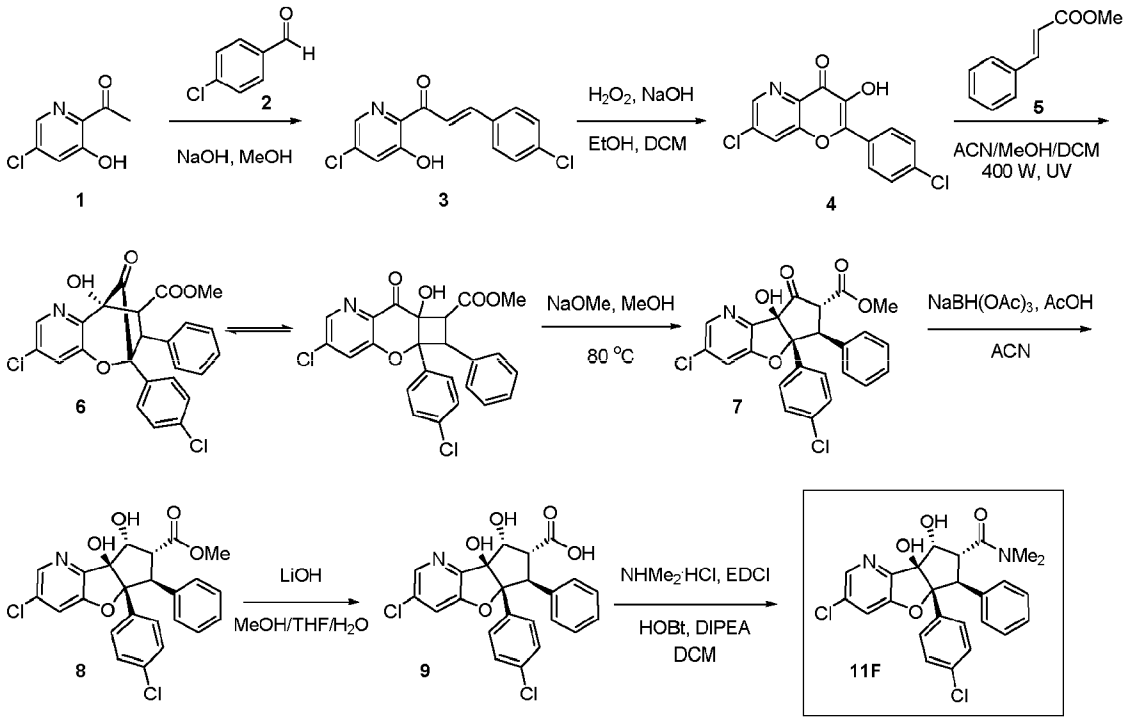
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 10F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**8**, 0.25 g, 0.566 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.32 g, 1.70 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.23 g, 1.70 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.6 ml, 3.4 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.23 g, 2.83 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 10F). Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 100 mg, 38%; Pico 1 (26 mg); $[\alpha]_D$ +182.2° (c 0.3, $CHCl_3$); R_t = 5.88 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 469.34[M+1]$^+$; UPLC: 99.07%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 10F, 34 mg); $[\alpha]_D$ -201.4° (c 0.29, $CHCl_3$); R_t = 10.86 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 469.34 [M+1]$^+$; UPLC: 99.78%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.82 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 11

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 11F)





Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 4.0 g, 23.4 mmol) en metanol (20 ml), se añadió hidróxido de sodio (2.8 g, 70.2 mmol) seguido de adición de 4-clorobenzaldehído (**2**, 3.3 g, 23.4 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 10 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.1 g, 89.0%; MS (ESI) *m/z* 292.15[M-1]$^-$.

Síntesis de 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (3, 7.0 g, 23.9 mmol) en etanol (400 ml) y diclorometano (66 ml) a 0ºC, se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (6.7 g, 167.2 mmol) seguido de adición de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (37.5 ml, 334.4 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.81 g, 38.2%; MS (ESI) *m/z* 308.04[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**, 2.8 g, 9.12 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 14.7 g, 91.2 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 8 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el rac-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.1 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto rac-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**, 3.1 g, 6.6 mmol) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (20 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se diluyó con disolución acuosa de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión

reducida para proporcionar el rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**). Rendimiento: 2.35 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (6.23 g, 29.4 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (7, 2.3 g, 4.9 mmol) en acetonitrilo (60 ml), se añadió ácido acético (3.0 g, 49.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 60% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.1 g, 25.6%; MS (ESI) *m/z* 472.15[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**)

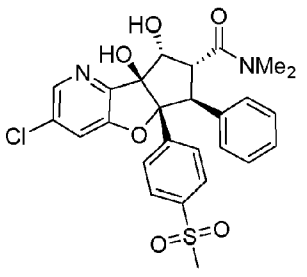
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 1.0 g, 2.12 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (3:2:1, 18 ml), se añadió hidróxido de litio (0.89 g, 21.2 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g, 56.7%; MS (ESI) *m/z* 458.14[M+1]$^+$.

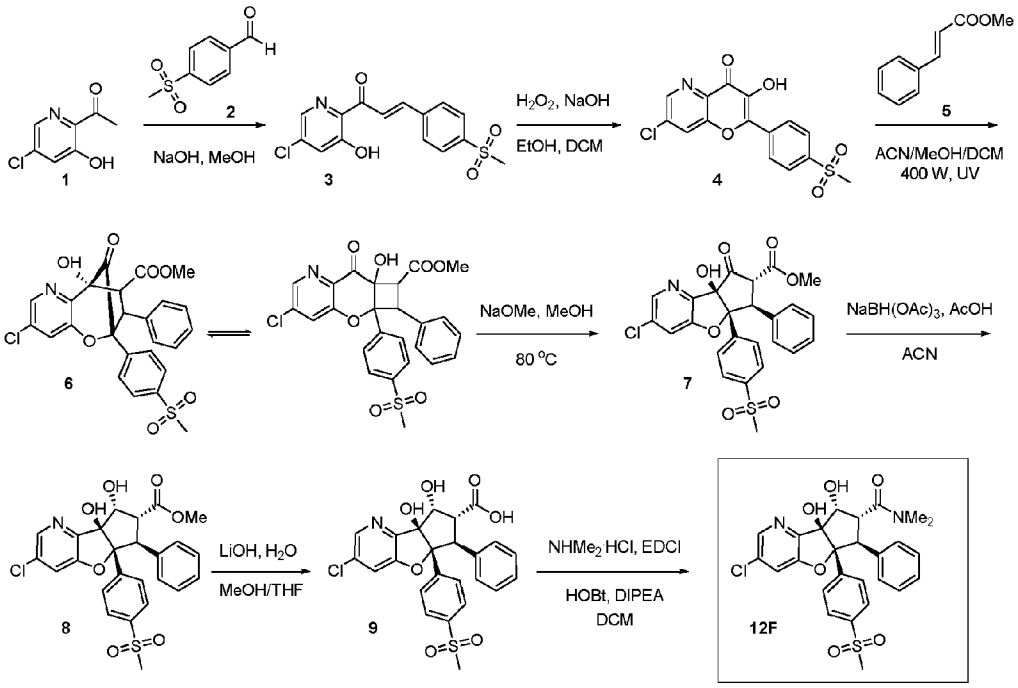
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 11F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**, 0.3 g, 0.65 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.30 g, 1.95 mmol), hidroxibenzotriazol (0.29 g, 1.95 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.51 g, 3.94 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.27 g, 3.2 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano en metanol al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 11F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Pico 1 (64 mg), $[\alpha]_D$ +212.3° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 9.727 min, ee >99% RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.7 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 529.35 [M+1]$^+$; UPLC: 99.92%. Pico-2 (Comp. Nº 11F, 68 mg), $[\alpha]_D$ -209.6° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 23.133 min, ee >99%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: : 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 529.34 [M+1]$^+$; UPLC: 99.83%.

Ejemplo 12

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 12F)





Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 4.0 g, 23.4 mmol) en metanol (20 ml), se añadió hidróxido de sodio (2.8 g, 70.2 mmol) seguido de adición de 4-(metilsulfonil)benzaldehído (**2**, 4.3 g, 23.4 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.3 g, 68.0%; MS (ESI) *m/z 338.15*[M+1]$^+$.

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 5.3 g, 15.7 mmol) en etanol (30 ml) y diclorometano (6 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio ac. al 10% (4.4 g, 110.1 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno al 30% (11.3 ml, 110.1 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con n-pentano y etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 0.80 g, 15.3%; MS (ESI) *m/z* 352.13[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-3-cloro-7a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**, 1.9 g, 5.4 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 8.8 g, 54.1 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 8 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-3-cloro-7a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.5 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto rac-3-cloro-7a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**, 2.5 g, 4.8 mmol) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (15 ml) seguido de calentamiento a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-

6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**). Rendimiento: 1.6 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (3.96 g, 18.8 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 1.6 g, 3.1 mmol) en acetonitrilo (30 ml), se añadió ácido acético (1.87 g, 31.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano en metanol al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.6 g, 37.5%; MS (ESI) *m/z* 516.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**)

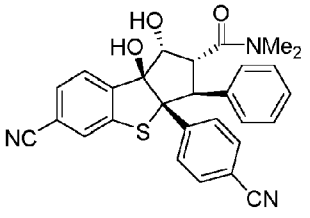
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 0.6 g, 1.16 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2:1:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.27 g, 11.16 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.45 g, 77.5%; MS (ESI) *m/z* 502.04$[M+1]^+$.

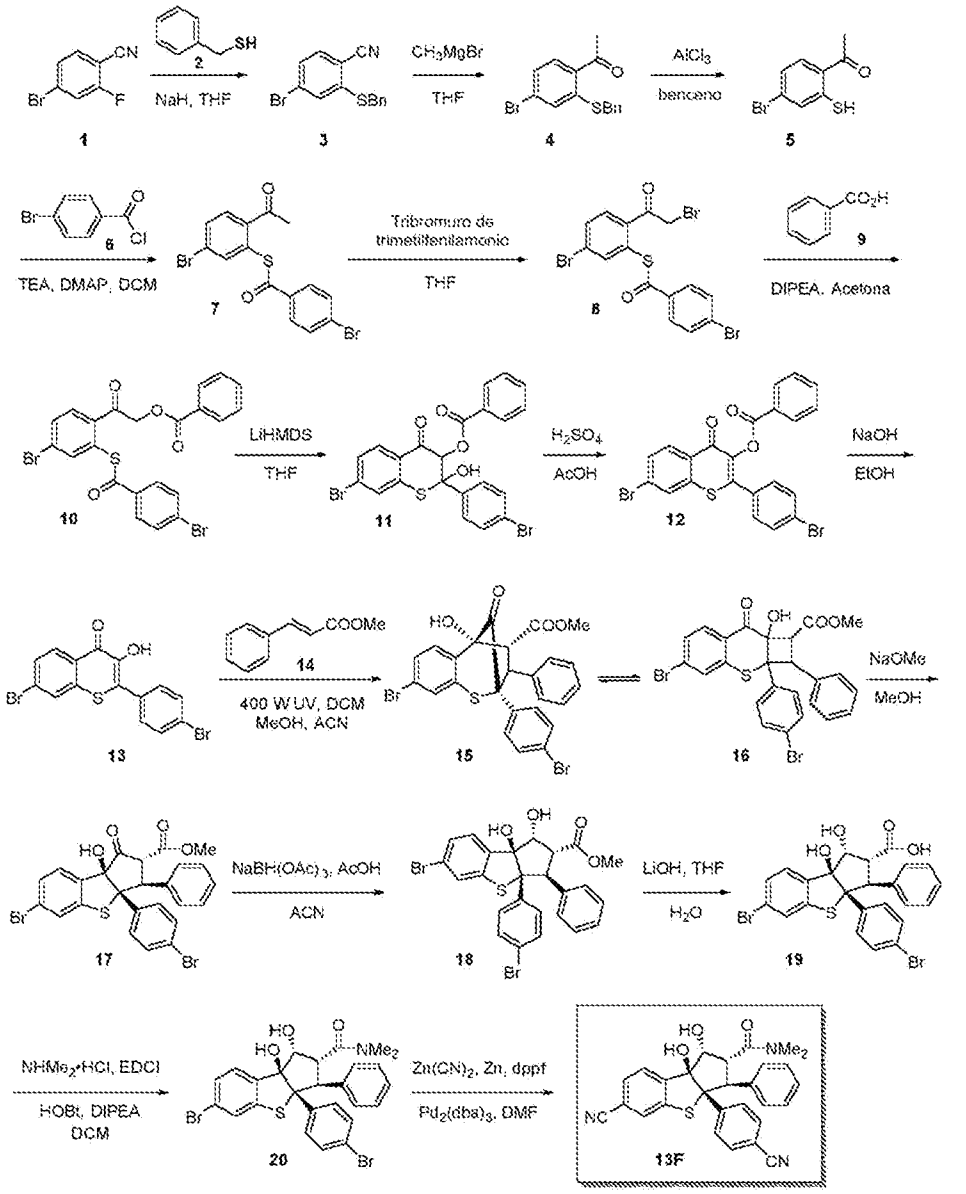
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 12F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**, 0.3 g, 0.59 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.28 g, 1.79 mmol), hidroxibenzotriazol (0.27 g, 1.79 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.46 g, 3.59 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.24 g, 2.99 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 32 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano en metanol al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dIhidroxi-*N,N*-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 12F) como un sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 0.16 g, (mezcla racémica). Pico 1 (47 mg), $[\alpha]_D$ +196.1° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 8.089 min, ee >99%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 6.16 (s ancho, 1H), 5.38 (s ancho, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 529.35$[M+1]^+$; UPLC: 99.92%. Pico-2 (Comp. Nº 12F, 44 mg), $[\alpha]_D$ -173.2° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 16.147 min, ee >99%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 6.18 (s ancho, 1H), 5.36 (s ancho, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.98 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 529.34$[M+1]^+$

Ejemplo 13

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-*N,N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (Comp. Nº 13F, no parte de la invención según se reivindica)





Síntesis de 2-(benciltio)-4-bromobenzonitrilo (**3**)

A una suspensión agitada de hidruro sódico (30.15 g, 753.7 mmol) en tetrahidrofurano (1500 ml), se añadió lentamente bencilmercaptano (**2**, 62.4 g, 502.6 mmol) a 0ºC y se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (**1**, 100.0 g, 502.6 mmol) a la misma temperatura y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el 2-(benciltio)-4-bromobenzonitrilo (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 19.3 g, 62%; MS (ESI) *m/z* 302.01[M-1]$^-$.

Síntesis de 1-(2-(benciltio)-4-bromofenil)etan-1-ona (**4**)

A una disolución de 2-(benciltio)-4-bromobenzonitrilo (**3**, 90.0 g, 297.0 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (290.4 ml, 891.0 mmol) a -10ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se acidificó con disolución saturada de cloruro de hidrógeno 6 M y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(2-(benciltio)-4-bromofenil)etan-1-ona (**4**) como un sólido marrón. Rendimiento: 74.0 g, Bruto

Síntesis de 1-(4-bromo-2-mercaptofenil)etan-1-ona (**5**)

A una disolución de tricloruro de aluminio (74.79 g, 562.50 mmol) en benceno (1200 ml), se añadió 1-(2-(benciltio)-4-bromofenil)etan-1-ona (**4**, 60.0 gm, 187.5 mmol) a 0ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura

ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se hizo básica con disolución de hidróxido de sodio 1 N a pH ~8-9 y después se lavó con acetato de etilo. Después la capa acuosa se acidificó con disolución de cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~5-6 y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(4-bromo-2-mercaptofenil)etan-1-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 31.5 g, 73.2%; MS (ESI) *m/z* 229.09[M-1]$^-$.

Síntesis de 4-bromobenzotioato de *S*-(2-acetil-5-bromofenilo) (**7**)

A una disolución de 1-(4-bromo-2-mercaptofenil)etan-1-ona (**5**, 21.5 g, 93.4 mmol) en diclorometano (200 ml), se añadieron trietilamina (39.2 g, 28.04 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (1.1 g, 9.3 mmol) a 0ºC, seguido de la adición lenta de cloruro de 4-bromobenzoilo (**6**, 30.7 g, 140.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el sólido que se trituró con pentano para proporcionar el 4-bromobenzotioato de *S*-(2-acetil-5-bromofenilo) (**7**) como un sólido marrón. Rendimiento: 27.9 g, 72.4%; MS (ESI) *m/z* 411.04[M-1]$^-$.

Síntesis de 4-bromobenzotioato de *S*-(5-bromo-2-(2-bromoacetil)fenilo) (**8**)

A una disolución de 4-bromobenzotioato de *S*-(2-acetil-5-bromofenilo) (**7**, 27.0 g, 67.0 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió tribromuro de trimetilfenilamonio (33.2 g, 88.0 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 60ºC durante 16 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el 4-bromobenzotioato de *S*-(5-bromo-2-(2-bromoacetil)fenilo) (**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.5 g, bruto.

Síntesis de benzoato de 2-(4-bromo-2-((4-bromobenzoil)tio)fenil)-2-oxoetilo (**10**)

A una disolución de ácido benzoico (**9**, 2.98 g, 24.48 mmol) en acetona (750 ml), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3.15 g, 24.48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió 4-bromobenzotioato de *S*-(5-bromo-2-(2-bromoacetil)fenilo) (**8**, 12.0 g, 24.48 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (nº de malla 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 10% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el benzoato de 2-(4-bromo-2-((4-bromobenzoil)tio)fenil)-2-oxoetilo (**10**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.0 g, bruto.

Síntesis de benzoato de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxotiocroman-3-ilo (**11**)

A una disolución de benzoato de 2-(4-bromo-2-((4-bromobenzoil)tio)fenil)-2-oxoetilo (**10**, 4.0 g, 7.53 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahidrofurano (22.5 ml, 3.0 mmol) a -78ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el benzoato de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxotiochroman-3-ilo (**11**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.2 g, bruto.

Síntesis de benzoato de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-4-oxo-4*H*-tiocromen-3-ilo (**12**)

A una disolución de benzoato de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxotiocroman-3-ilo (**11**, 3.2 g, 6.2 mmol) en ácido acético (6.4 ml, 2 volúmenes), se añadió gota a gota ácido sulfúrico (3.2 ml, 1 volumen) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, se añadió hielo triturado a la reacción y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida para proporcionar el benzoato de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-4-oxo-4*H*-tiocromen-3-ilo (**12**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, bruto.

Síntesis de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-tiocromen-4-ona (**13**)

A una disolución de benzoato de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-4-oxo-4*H*-tiocromen-3-ilo (**12**, 3.0 g, 5.8 mmol) en etanol (10 ml), se añadió disolución de hidróxido de sodio al 10% (8.9 g, 2.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90ºC. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-bromo-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-tiocromen-4-ona (**13**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.8 g, 34%; MS (ESI) *m/z* 408.98[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-8-bromo-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[*b*]tiepina-4-carboxilato de metilo (**15**/**16**)

Una disolución de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-tiocromen-4-ona (**13**, 0.8 g, 1.95 mmol) y cinamato de metilo (**14**, 3.16 g, 19.5 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de

reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 15 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-8-bromo-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[*b*]tiepina-4-carboxilato de metilo (**15**/**16**). Rendimiento: 0.6 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-8b-hidroxi-1-oxo-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**17**)

El (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-8-bromo-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[*b*]tiepina-4-carboxilato de metilo bruto (**15**, **16**, 0.60 g) se suspendió en metanol (6 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (6 ml). Después la mezcla se calentó a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-8b-hidroxi-1-oxo-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**17**). Rendimiento: 450 mg, bruto.

Síntesis de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**18**)

A una disolución de *rac*-(2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-8b-hidroxi-1-oxo-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**17**, 0.45 g, 0.78 mmol) en acetonitrilo (10.0 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (0.99 g, 4.71 mmol) y ácido acético (0.47 ml, 7.85 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30-40% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**18**). Rendimiento: 0.12 g, 26%, MS (ESI) *m*/*z* 572.98[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxílico (**19**)

A una disolución de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**18**, 0.12 g, 0.2 mmol) en tetrahidrofurano: agua (7:3, 10 ml), se añadió hidróxido de litio (0.10 g, 4.18 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxílico (**19**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.10 g, 86%, MS (ESI) *m*/*z* 559.05[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (**20**)

A una disolución de ácido *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxílico (**19**, 0.10 g, 0.17 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.133 g, 0.69 mmol), hidroxibenzotriazol (0.095 g, 0.7 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.32 ml, 1.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.10 g, 1.16 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyente. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (**20**) como un sólido blanco. Rendimiento: 80.0 mg, 77%, MS (ESI) *m*/*z* 588.10[M+1]$^+$.

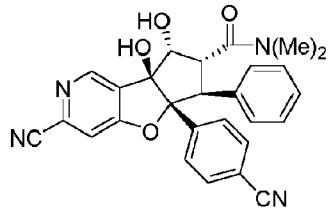
Síntesis de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (Comp. Nº 13F)

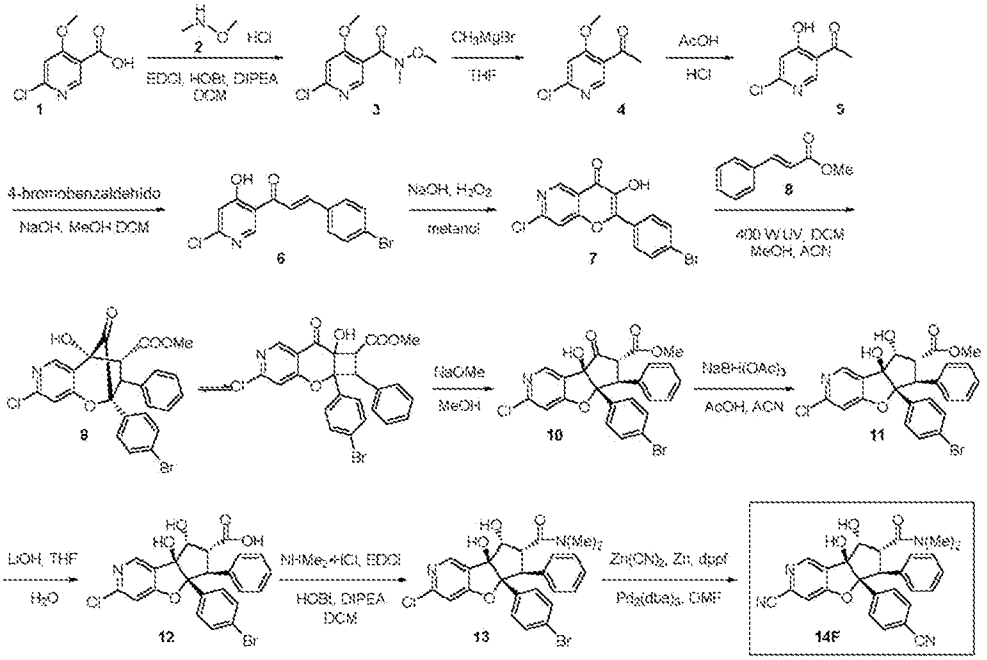
A una mezcla de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (**20**, 0.07 g, 0.11 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (0.083 g, 0.71 mmol) y zinc en polvo (0.011 g, 0.017 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.002 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.032 g, 0.003 mmol) a la reacción anterior y se continuó desgasificando durante otros 5 min seguido de calentamiento de la reacción a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato

de etilo en hexanos al 40% como eluyente para proporcionar la *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofeno-2-carboxamida (Comp. Nº 13F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.018 mg, 31%. MS (ESI) m/z 482.38[M+1]$^+$; UPLC 95.7%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-7.06 (m, 3H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.91 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

Ejemplo 14

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 14F)





Síntesis de 6-cloro-*N*,4-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (**3**)

A una disolución de ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico (**1**, 25.0 g, 133.6 mmol) en diclorometano (300 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38.44 g, 200.5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30.40 g, 200.4 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (69.8 ml, 400.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (**2**, 19.56 g, 200.53 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se recristalizó en etanol para proporcionar la 6-cloro-*N*,4-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 19.3 g, 62%; MS (ESI) *m/z* 231.17 [M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**4**)

A una disolución de 6-cloro-*N*,4-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (**3**, 17.0 g, 73.9 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (26.43 ml, 221.7 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de cloruro amónico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.0 g, 87%; MS (ESI) *m/z* 186.17[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**)

A una disolución de 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**4**, 10.0 g, 54.0 mmol) en ácido acético (30.0 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 6 M (60.0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100ºC durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, se enfrió a 0ºC y se hizo básica con disolución de NaOH al 10% a pH ~9-10 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para recuperar el material de partida. La capa acuosa se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la 1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.3 g, 68.4%; MS (ESI) *m/z* 170.08 $[M-1]^-$.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**)

A una disolución de 1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**, 5.5 g, 32.0 mmol) en metanol:diclorometano (50:20 ml), se añadió hidróxido de sodio (3.84 g, 96.0 mmol) seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (6.5 g, 35.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.5 g, 95%; MS (ESI) *m/z* 338.08 $[M+1]^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**7**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**, 10.0 g, 29.0 mmol) en metanol (150 ml), se añadió hidróxido de sodio al 10% (36 ml, 88.0 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (6.57 ml, 58.0 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**7**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.1 g, 30%; MS (ESI) *m/z* 350.08$[M-1]^-$.

Síntesis de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**9**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**7**, 3.1 g, 8.5 mmol) y cinamato de metilo (**8**, 13.82 g, 85.0 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**9**). Rendimiento: 3.1 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

El compuesto bruto rac-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**9**, 3.1 g) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 20 ml) y la mezcla se calentó a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida, la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**). Rendimiento: 2.2 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (5.2 g, 24.0 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**, 2.1 g) en acetonitrilo (50 ml), se añadió ácido acético (2.4 ml, 40.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 30%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.21 g, 57.6%; MS (ESI) *m/z* 516.22 $[M+1]^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**12**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**, 1.2 g, 2.3 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3:1, 15 ml), se añadió hidróxido de litio (0.55 g, 23.0 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido

precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**12**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.05 g, 90%; MS (ESI) *m/z* 502.06[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**13**)

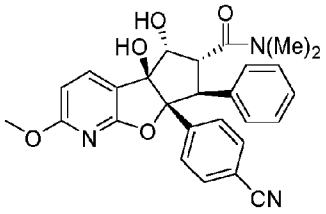
A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**12**, 0.7 g, 13.9 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.8 g, 4.17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.63 g, 4.17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.43 ml, 8.3 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.56 g, 6.9 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**13**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.52 g, 71%; MS (ESI) *m/z* 523.21 [M+1]$^+$.

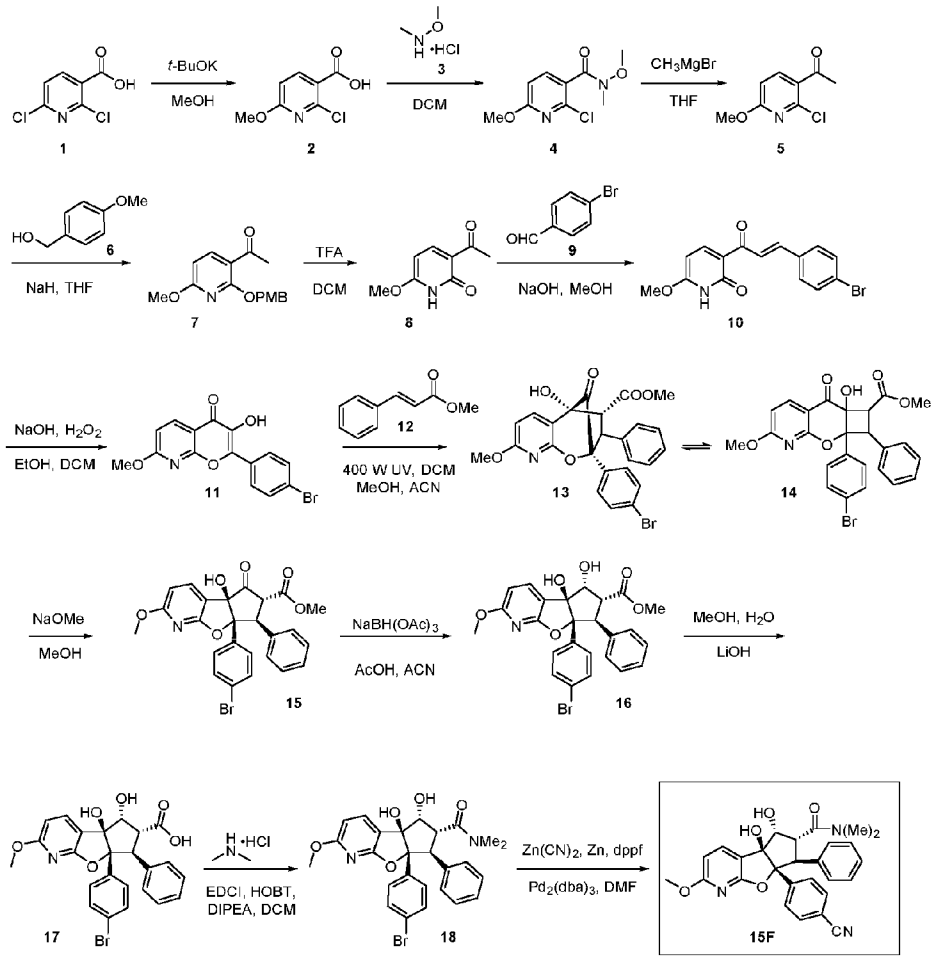
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 14F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**13**, 0.5 g, 0.94 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.66 g, 5.6 mmol) y zinc (0.007 g , 0.11mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.018 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.026 g, 0.028 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 70%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 14F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.15 g, 34%; MS (ESI) *m/z* 467.20 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 15

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 15F)





Síntesis de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (**2**)

A una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (**1**, 20.0 g, 105.2 mmol) en metanol (250 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió *terc*-butóxido potásico (35.0 g, 316.0 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a 80ºC durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se trató con cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 20.0 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 188.06[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (**4**)

A una disolución de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (**2**, 20.0 g, 107.52 mmol) en diclorometano (400 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (30.6 g, 161.0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (21.6 g, 161.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (46.6 ml, 322.5 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (**3**, 12.4 g, 129.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar la 2-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 18.0 g, 58.3%; MS (ESI) *m/z* 231.15[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**)

A una disolución de 2-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metilnicotinamida (4, 18.0 g, 78.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (52.0 ml, 156.5 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0ºC. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de cloruro amónico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 14.0 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 186.14[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(6-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)etan-1-ona (**7**)

A una disolución de 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**, 14.0 g, 75.6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (4.5 g, 113.4 mol) a 0ºC y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota alcohol 4-metoxibencílico (**6**, 11.0 ml, 75.6 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 × 150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (nº de malla 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la 1-(6-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)etan-1-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.5 g, 48.3%; MS (ESI) *m/z* 288.23[M+1]$^+$.

Síntesis de 3-acetil-6-metoxipiridin-2(1*H*)-ona (**8**)

A una disolución fría de 1-(6-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)etan-1-ona (**7**, 10.5 g, 36.6 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2.0 ml) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 3-acetil-6-metoxipiridin-2(1*H*)-ona (**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 168.17[M+1]$^+$.

Síntesis de (*E*)-3-(3-(4-bromofenil)acriloil)-6-metoxipiridin-2(1*H*)-ona (**10**)

A una disolución de 3-acetil-6-metoxipiridin-2(1*H*)-ona (**8**, 4.5 g, 26.4 mmol) en metanol (30.0 ml), se añadieron hidróxido de sodio (3.17 g, 79.4 mmol) y 4-bromobenzaldehído (**9**, 5.3 g, 29.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(3-(4-bromofenil)acriloil)-6-metoxipiridin-2(1*H*)-ona (**10**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 8.5 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 332.11[M-1]$^-$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-ona (**11**)

A una disolución (*E*)-3-(3-(4-bromofenil)acriloil)-6-metoxipiridin-2(1*H*)-ona (**10**, 6 g, 17.8 mmol) en etanol/diclorometano (1:1, 200 ml), se añadió hidróxido de sodio (10%, 50 ml, 124.6 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno al 30% (14.1 ml, 124.6 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h (se observó reacción exotérmica excesiva por lo que se debe tener cuidado). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y el pH se ajustó a 8 usando ácido clorhídrico 6 M. Los disolventes se separaron a presión reducida y el sólido se filtró. El sólido se suspendió en etanol y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M (pH ~6) a 0ºC. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-ona (**11**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.2 g, 41%; MS (ESI) *m/z* 348.16[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(2S,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-8-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-b]piridina-4-carboxilato de metilo (**13**/**14**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-ona (**11**, 3.0g, 8.6 mmol) y cinamato de metilo (**12**, 1.4g, 86.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h a 400 vatios de luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por Combi-flash (12 g, RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-8-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato de metilo (**13**/**14**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.3 g, bruto. MS(ESI) *m/z* 508.33[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-2-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (**15**)

El compuesto bruto *rac*-(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-8-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato de metilo (**13**/**14**, 1.3 g) se suspendió en metanol (13.0 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 13.0 ml) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la reacción se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-2-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (**15**) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.1 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 508.33[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (**16**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-2-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (**15**, 1.0g, 2.1 mmol) en acetonitrilo (20.0 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (2.7 g, 12.9 mmol) y ácido acético (1.23 ml, 22.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa

saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo (**16**) como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 12%; MS (ESI) *m/z* 512.32[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxílico (**17**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (**16**, 110mg, 0.21 mmol) en metanol y agua (2:1, 6.0 ml), se añadió hidróxido de litio (20.0 mg, 0.86 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxílico (**17**) como un sólido marrón. Rendimiento: 100 mg, 93%; MS (ESI) *m/z* 496.16[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (**18**)

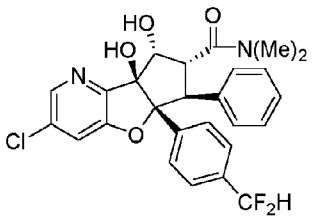
A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxílico (**17**, 100mg, 0.20 mmol) en diclorometano (10.0 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (96.0 mg, 0.50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (76.0 mg, 0.50 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.213 ml, 1.2 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (81.0 mg, 1.0 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (**18**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 40.0 mg, 37.9%; MS (ESI) *m/z* 525.28[M+1]$^+$.

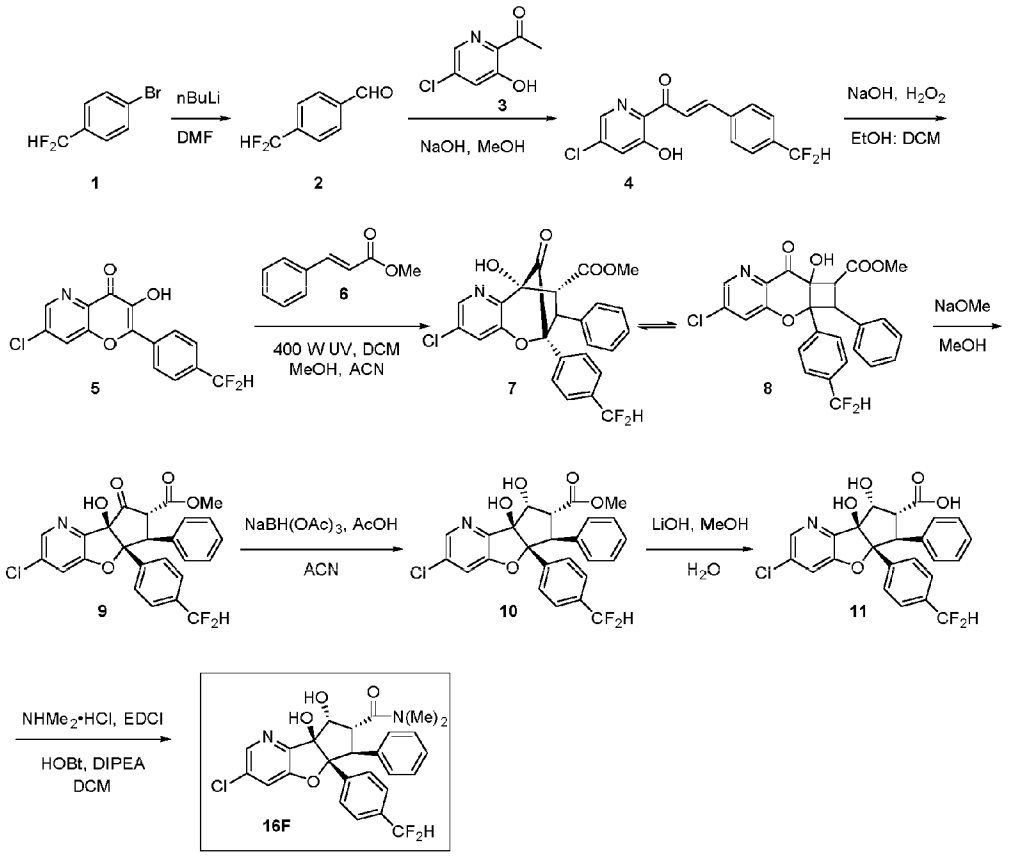
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 15F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (**18**, 40.0 mg, 0.076 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (18.0 mg, 0.152 mmol) y zinc (25.0 mg, 0.38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4.0 mg, 0.015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (7.1 mg, 0.015 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 6 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*b*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 15F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8.0 mg, 23%; MS (ESI) *m/z* 472.44[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.12 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

Ejemplo 16

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 16F)





Síntesis de 4-(difluorometil)benzaldehído (**2**)

A una disolución de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (**1**, 20.0 g, 96.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio en hexano (2.5 M, 38.6 ml, 96.6 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a -78ºC. La masa de reacción se agitó durante 1 h a -78ºC y se añadió *N,N*-dimetilformamida (35.3 ml, 579.6 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se llevó a 0ºC y se trató con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron por debajo de 30ºC a presión reducida para proporcionar el 4-(difluorometil)benzaldehído (**2**) como un líquido amarillo claro (Compuesto usado recién preparado, muy inestable). Rendimiento: 9.0 g, 59.7%; MS (ESI) *m/z:* poca ionización.

Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**3**, 10.4 g, 60.8 mmol) en metanol (50 ml), se añadieron hidróxido de sodio (7.3 g, 182.4 mmol) y 4-(difluorometil)benzaldehído (**2**, 9.5 g, 60.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 1 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 20.0 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 308.3[M-1]$^-$.

Síntesis de 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**5**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**4**, 20.0g, 64.7 mmol) en etanol : diclorometano (150 ml), se añadió hidróxido de sodio al 10% (129 ml, 323.6 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (26.5 ml, 226.4 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. Los disolventes se separaron por destilación y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.0 g, 13%; MS (ESI) *m/z* 322.17[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-6-(4-(difluorometil)fenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**7**/**8**)

Una disolución de 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**5**, 3.0g, 8.5 mmol) y cinamato de metilo (**6**, 13.82 g, 85.0 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso

en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-6-(4-(difluorometil)fenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato de metilo (**7**/**8**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**)

El compuesto bruto (6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-6-(4-(difluorometil)fenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**7, 8,** 3.0 g) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 25 ml) y se calentó la mezcla a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.5 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (5.2 g, 24.0 mmol), (5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**, 2.5 g) en acetonitrilo (50 ml), se añadió ácido acético (2.4 ml, 40.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.0 g, 33%; MS (ESI) *m/z* 486.29[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**)

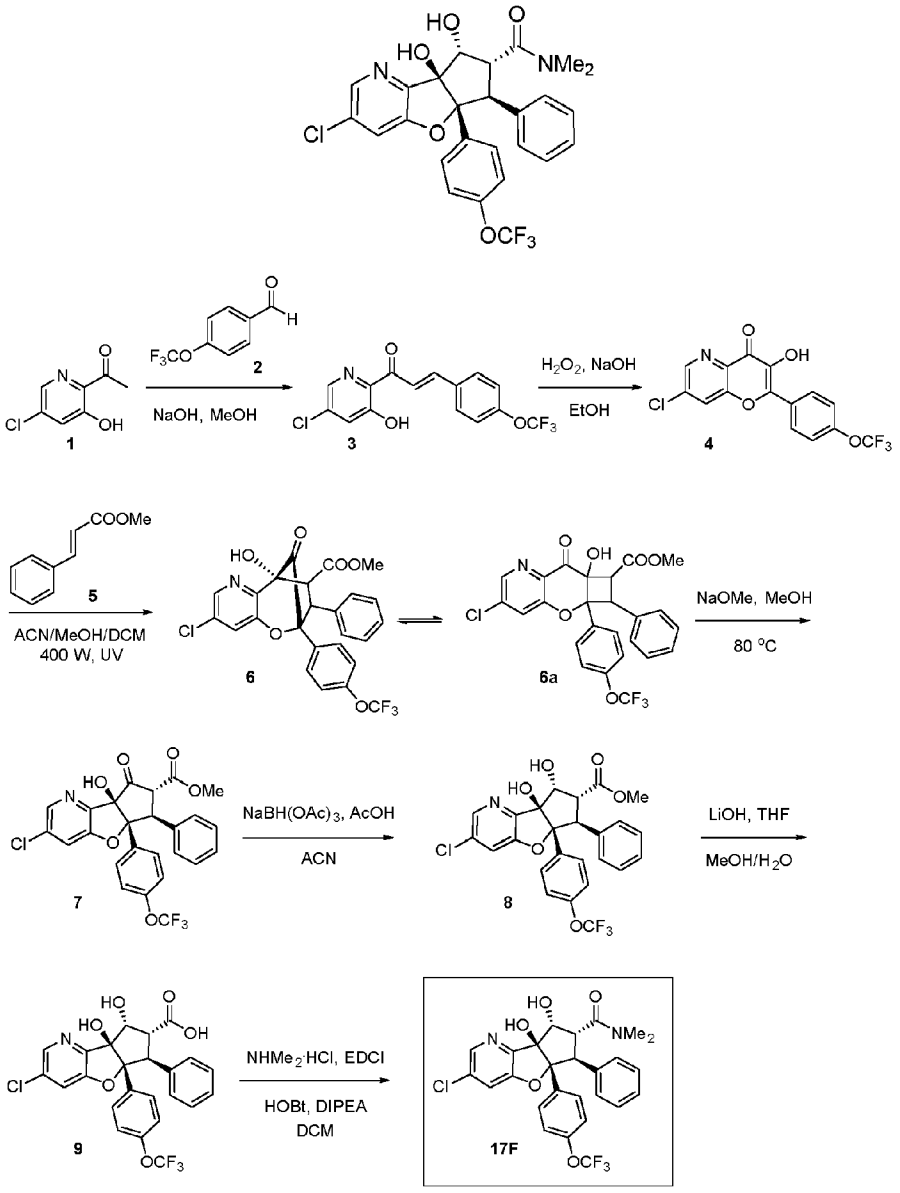
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**, 1.2 g, 2.3 mmol) en metanol y agua (3:1, 16 ml), se añadió hidróxido de litio (0.55 g, 23.0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**) como un sólido amarillento. Rendimiento: 1.05 g, 93%; MS (ESI) *m/z* 472.2[M-1]$^-$.

Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 16F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**11**, 0.6g, 13.9 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.72 g, 3.7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.513 g, 6.33 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.34 ml, 7.59 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.514 g, 6.33 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida *(rac-Comp. Nº* 16F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 400 mg, 63.5%; Pico 1 (116 mg), $[\alpha]_D$ +218.2° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t= 8.37 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 501.40[M+1]$^+$; UPLC: 99.38%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.03-6.91 (m, 5H), 6.85 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); Pico-2 (Comp. Nº 16F, 129 mg), $[\alpha]_D$ -190° (c 0.28, $CHCl_3$), R_t = 18.28 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 501.40[M+1]$^+$; UPLC: 99.29%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 16.8 Hz, 8.4 Hz, 4H), 7.03-6.91 (m, 5H), 6.85 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

Ejemplo 17

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 17F)



Síntesis de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 7.0 g, 40.7 mmol) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (**2**, 7.75 g, 40.7 mmol) en metanol (35 ml), se añadió hidróxido de sodio (4.89 g, 122.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 7.1 g, 50.0%; MS (ESI) *m/z* 342.18[M-1]$^-$.

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 5.0 g, 14.5 mmol) en etanol (50 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (4.01 g, 101.5 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (11.15 ml, 101.5 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol, pentano y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.8 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 356.14[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**/**6a**)

Una disolución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 2.8 g, 7.8 mmol) y cinamato de metilo (5, 12.69 g, 7.8 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios con luz UV durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**/**6a**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**/**6a**, 3.0 g, 5.7 mmol) se suspendió en metanol (60 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (12.4 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (7, 3.0g, 5.7 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se enfrió a 0ºC, a esta disolución se añadieron ácido acético (3.46 g, 57.7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (7.3 g, 34.6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g, 20.0%; MS (ESI) *m*/*z* 522.2[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**9**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 0.6g, 1.15 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2:1:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.27 g, 11.5 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró y se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.45 g, 77%; MS (ESI) *m*/*z* 506.19[M-1]$^-$.

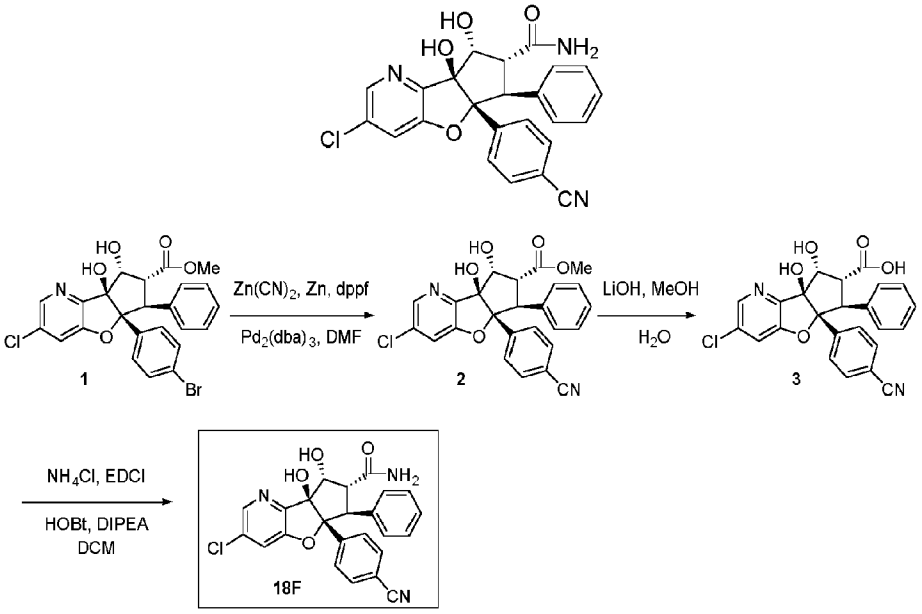
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 17F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**, 0.3g, 0.59 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.275 g, 1.77 mmol), hidroxibenzotriazol (0.271 g, 1.77 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.58 ml, 3.54 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.241 g, 2.95 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 17F) como un sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 0.15 g, (mezcla racémica). Pico 1 (79 mg), $[\alpha]_D$ +211° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t= 5.982 min, ee >99%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) *m*/*z* 535.36 [M+1]$^+$; UPLC: 98.9%. Pico-2 (Comp. Nº 17F, 67 mg), $[\alpha]_D$ -217.4° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 12.093 min, ee >99%. RMN ^{1}H

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 535.39[M+1]$^+$; UPLC: 99.57%.

Ejemplo 18

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 18F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 0.45 g, 0.87 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.113 g, 0.96 mmol) y zinc (0.28 g , 0.43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.017 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.023 g, 0.026 mmol) y se continuó desgasificando durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 125ºC durante 3 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.31 g, 77.5%; MS (ESI) m/z 463.15[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**3**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**, 0.3 g, 0.649 mmol) en metanol y agua (3:1, 10 ml), se añadió hidróxido de litio (0.077 g, 3.246 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido cítrico al 5% a pH ~6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.21 g, 72.4%; MS (ESI) m/z 449.0[M+1]$^+$.

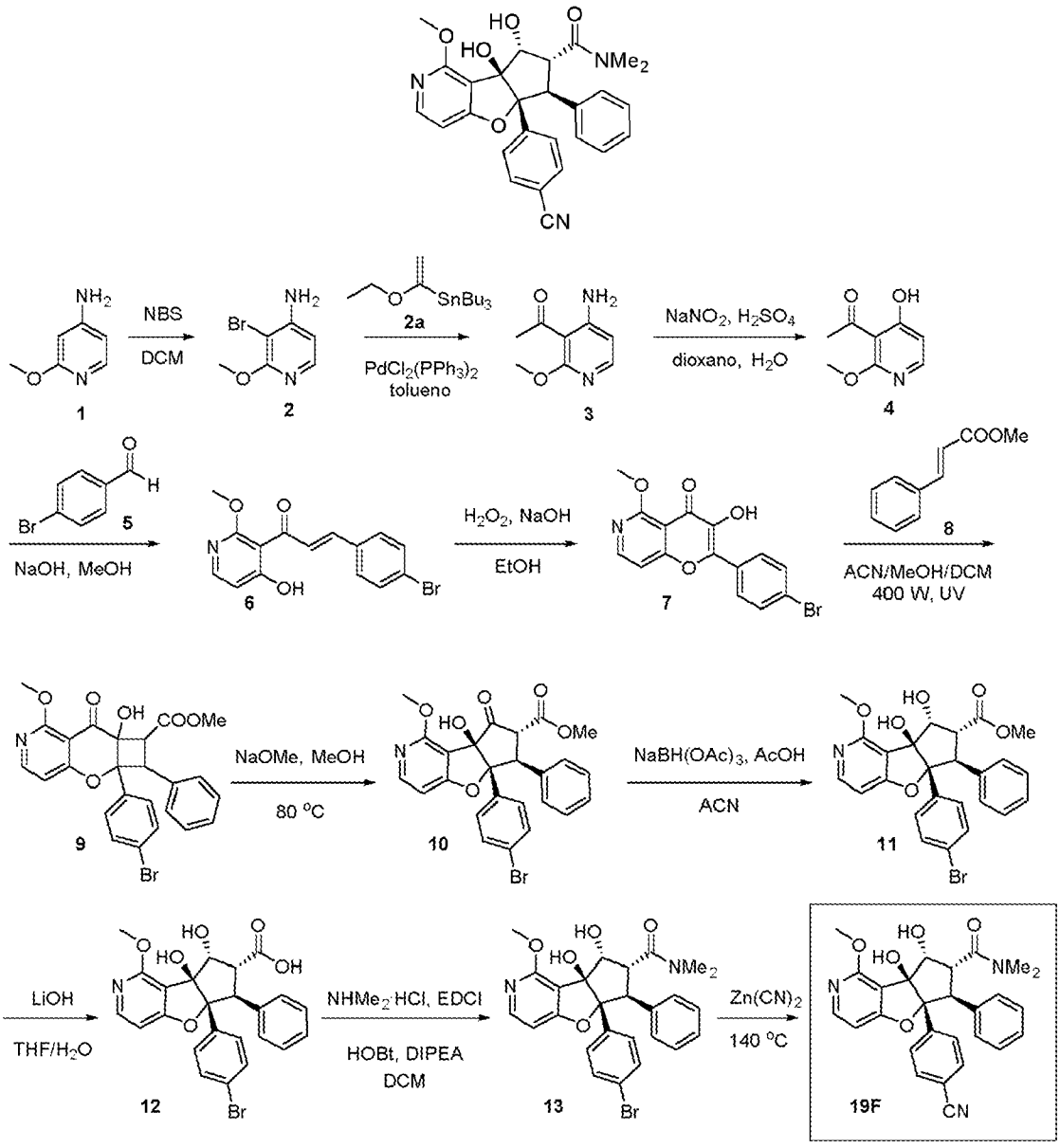
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 18F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**3**, 0.18 g, 0.401 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.16 g, 0.803 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.108 g, 0.803 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1.20 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió cloruro amónico (0.21 g, 4.01 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se

separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 18F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.14 g, 78.2%; MS (ESI) *m/z* 448.12[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 140 mg, 78%; Pico-1 (Comp. Nº 18F, 5 mg); $[\alpha]_D$ -184.2° (c 0.27, DMSO); R_t = 6.41 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 448.38[M+1]$^+$; UPLC 97.6%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.96 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 14.0, 4.1 Hz, 1H).Pico-2 (7 mg); $[\alpha]_D$ +128.8° (c 0.26, DMSO); R_t = 11.06 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 448.37[M+1]$^+$; UPLC 99.2%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.5Hz, 1H), 4.57 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 13.8, 4.2 Hz, 1H).

Ejemplo 19

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 19F)



Síntesis de 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (**2**)

A una disolución de 2-metoxipiridin-4-amina (**1**, 20.0 g, 161.2 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0ºC, se añadió *N*-bromosuccinimida (26.6 g, 161.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 min. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (100 ml) y la masa de reacción se extrajo con diclorometano (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se trituró con n-pentano y éter dietílico para proporcionar la 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 30.0 g, 92%; MS (ESI) *m/z* 203.09[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(4-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**3**)

A una disolución de 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (**2**, 25.0g, 123.7 mmol) en tolueno (250 ml), se añadieron tributil(1-etoxivinil)estannano (**2a**, 67.01 g, 185.0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (8.6 g, 12.3 mmol) a la reacción, se continuó desgasificando durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se trató con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla después se hizo básica con disolución de bicarbonato sódico hasta pH~7 y se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(4-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**3**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 10.0 g, 65%; MS (ESI) *m/z* 167.16[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(4-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**3**, 10.0g, 59.8 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota disolución acuosa de ácido sulfúrico al 50% (117.3 g, 1196.9 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio en agua (16.5 g, 239.5 mmol) a 0ºC y la mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con disolución de hidróxido de sodio al 10% a pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.7 g, 37.2%; MS (ESI) *m/z:* sin ionización

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**)

A una disolución de 1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**4**, 3.7 g, 22.1 mmol) en metanol (40 ml), se añadió hidróxido de sodio (2.6 g, 66.3 mmol) seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (**5**, 4.0 g, 22.1 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g, 68.0%; MS (ESI) *m/z 334.10*[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**7**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**, 6.0g, 18.0 mmol) en etanol (60 ml) y diclorometano (10 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio ac. al 10% (50 ml, 126.6 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno ac. al 30% (4.2 ml, 126.6 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con n-pentano y etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.0 g, 32.2%; MS (ESI) *m/z* 348.07 [M+1]$^+$.

Síntesis de 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7, 2.0g, 5.7 mmol) y cinamato de metilo (**8**, 9.34g, 50.7 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 8 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**) como una masa pegajosa amarilla. Rendimiento: 1.7 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**)

El compuesto bruto 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**9**, 1.7 g, 3.3 mmol) se suspendió en metanol (20 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (15 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**). Rendimiento: 1.6 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (3.99 g, 18.8 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**10**, 1.6 g, 3.1 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió ácido acético (1.77 g, 31.5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por purificación de HPLC prep. y se liofilizó para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**11**) como un sólido amarillento. Rendimiento: 0.03 g, 2.0%; MS (ESI) *m/z 512.*1[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**12**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**11,** 0.03 g, 0.06 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3:1, 4 ml), se añadió hidróxido de litio (0.015 g, 0.06 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**12**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.02 g, 69.3%; MS (ESI) *m/z* 498.24[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**13**)

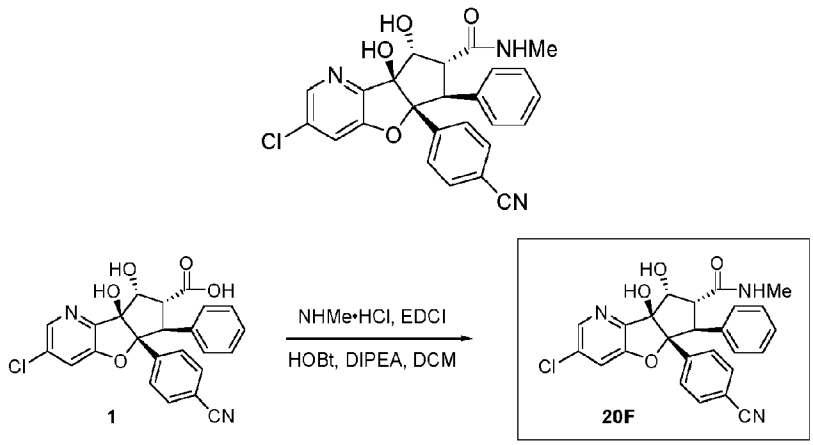
A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**12**, 0.02g, 0.04 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.019 g, 0.12 mmol), hidroxibenzotriazol (0.018 g, 0.12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.04 g, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.016 g, 0.20 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano en metanol al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**13**) como una masa amarilla pegajosa. Rendimiento: 0.02 g, 95%; MS (ESI) *m/z* 525.15[M+1]$^+$;

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 19F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**13**, 0.02 g, 0.04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.026 g, 0.22 mmol) y zinc (0.001 g, 0.004 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.5 mg, 0.0001 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.0 mg, 0.0001 mmol), se continuó desgasificando durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. y se liofilizó para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 19F) como un sólido blanco. Rendimiento: 3.5 mg, 20%; MS (ESI) *m/z* 472.44[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = *8.4* Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.10 (s ancho, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 20

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 20F)

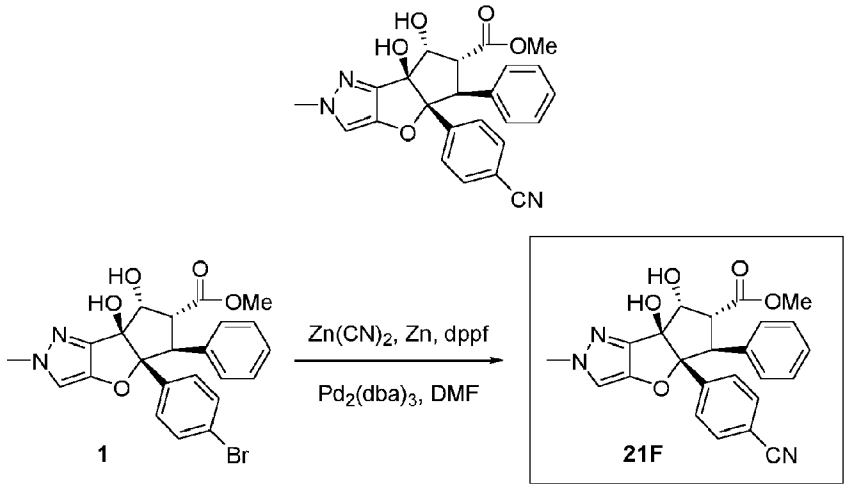


Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida Comp. Nº 20F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**1**, 0.13 g, 0.29 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.13 g, 0.87 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.12 g, 0.87 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.5 ml, 2.9 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de metilamina (0.097 g, 1.45 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 20F) como un sólido marrón. Rendimiento: 120 mg, 90%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 × 250) mm]. Pico 1 (22 mg); $[\alpha]_D$ +51.4° (c 0.14, $CHCl_3$); R_t = 5.66 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 462.41[M+1]$^+$; UPLC: 99.09%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 20F, 18 mg); $[\alpha]_D$ -178° (c 0.13, $CHCl_3$); R_t = 7.24 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 462.42[M+1]$^+$; UPLC: 99.61%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.20 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.17 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

Ejemplo 21

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 21F)

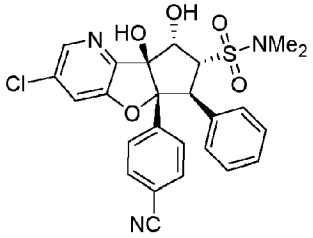


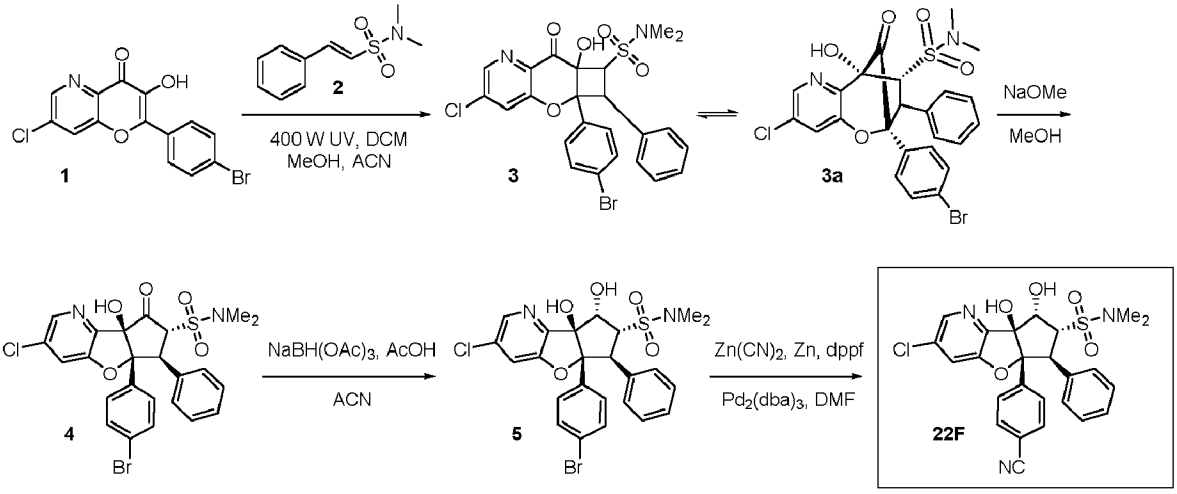
Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 21F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**1**, 0.018 g, 0.037 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.026 g, 0.22 mmol) y zinc (0.001 g, 0.004 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.0007 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.002 g, 0.0009 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 21F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.004 g, 25%; (mezcla racémica). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.77(s, 1H), 5.71 (s ancho, 1H), 4.66 (d, J = *4.8* Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); MS (ESI) m/z 432.4[M+1]$^+$.

Ejemplo 22

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 22F)





Síntesis de *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (**3**/**3a**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**1**, 1.5 g, 4.27 mmol) y (*E*)-*N,N*-dimetil-2-fenileteno-1-sulfonamida (2, 4.50 g, 21.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 3 días a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (**3**/**3a**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.7 g, Bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**4**)

El compuesto bruto *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**3**, 0.7g) se suspendió en metanol (20 ml) y se trató con metóxido

sódico (25% en metanol, 10 ml) y se calentó la mezcla a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la reacción se trató con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**4**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.35 g, bruto

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**5**)

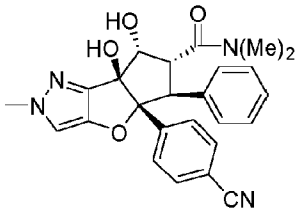
A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (1.27 g, 3.73 mmol) y *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**4**, 0.35 g, 0.622 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió ácido acético (4.0 ml, 6.22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyente. El compuesto obtenido se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**5**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.04 g, 10%. MS (ESI) *m/z* 565.06[M+1]$^+$.

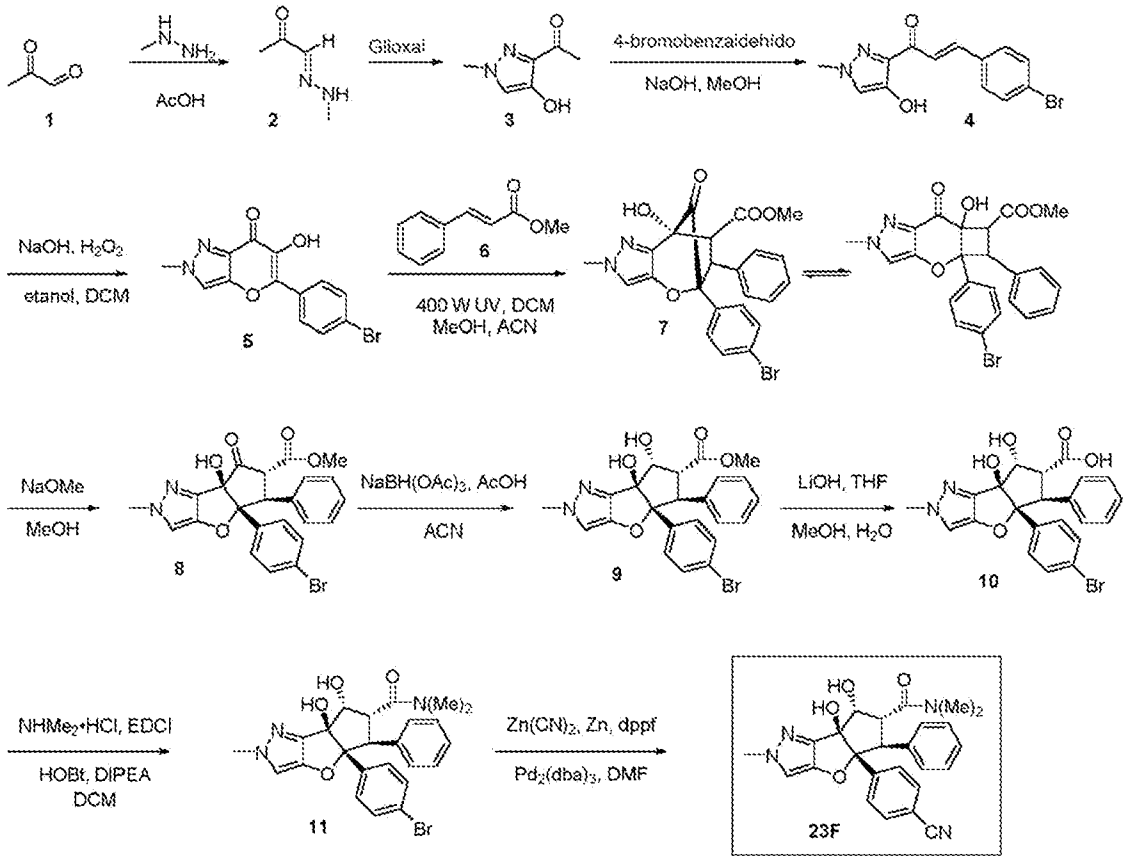
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 22F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (0.03 g, 0.053 mmol) en *N,N*-dimetilformamida, se añadieron cianuro de zinc (0.005 g, 0.063 mmol) y zinc (0.001 g, 0.0053 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.001 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.002 g, 0.002 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 1 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 10% como eluyente. Finalmente, el compuesto se purificó a través de HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3*-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 22F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.002 g, 7.3%; MS (ESI) *m/z* 512.45[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 14.6 Hz, 8.9 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.95 *(dd, J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.6, Hz, 1H), 2.46 (s, 6H).

Ejemplo 23

(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 23F)





Síntesis de (*E*)-1-(2-metilhidrazono)propan-2-ona (**2**)

A una disolución de 2-oxopropanal (**1**, 56.0 g, 777.3 mmol, disolución acuosa al 35%) en ácido acético (100 ml), se añadió metilhidrazina (36.0 g, 777.3 mmol, disolución acuosa al 80%) a 0ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 100ºC durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la (*E*)-1-(2-metilhidrazono)propan-2-ona (**2**) como un sólido marrón. Rendimiento: 13.0 g, 16.8%; MS (ESI) *m/z* 101.02[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**3**)

Se añadió a glioxal (38.0 ml, 260.0 mmol, disolución acuosa al 40%), (*E*)-1-(2-metilhidrazono)propan-2-ona (**2**, 13.0 g, 130.0 mmol) y la mezcla se agitó a 110ºC durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(4-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**3**) como un sólido marrón. Rendimiento: 12.0 g, 65.9%; MS (ESI) *m/z* 141.04[M+1]$^+$.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(4-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**3**, 12.0 g, 85.7 mmol) en metanol (70 ml), se añadió hidróxido de sodio (10.28 g, 257.1 mmol) seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (15.77 g, 85.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 30 min. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 24.5 g, 98%; MS (ESI) *m/z* 307 [M+1]$^+$.

Síntesis de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-metilpirano[3,2-c]pirazol-7(2*H*)-ona (**5**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**4**, 24.0g, 78.4 mmol) en etanol (240 ml) y diclorometano (100 ml), se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (219 ml, 549.0 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (62.57 ml, 549.0 mmol, 30%) a temperatura ambiente. La masa

de reacción se agitó durante 1 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-metilpirano[3,2-c]pirazol-7(2*H*)-ona (**5**) como un sólido marrón. Rendimiento: 11.1 g, 44.4%; MS (ESI) *m/z* 319.09[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-metil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (**7**)

Una disolución de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-metilpirano[3,2-c]pirazol-7(2*H*)-ona (**5**, 11.0 g, 34.3 mmol) y cinamato de metilo (**6**, 55.6 g, 34.3 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 8 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-metil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (**7**). Rendimiento: 18.1 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-metil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**8**)

El compuesto bruto *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-metil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (**7**, 18.0 g) se suspendió en metanol (100 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 90 ml) y se calentó la mezcla a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida, la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-metil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**8**). Rendimiento: 14.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**9**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (18.4 g, 87.1 mmol), *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-metil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**8**, 7.0 g) en acetonitrilo (100 ml), se añadió ácido acético (9 ml, 145.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 80% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.4 g, 20.0%; MS (ESI) *m/z* 485.06[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (**10**)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**9**, 1.3 g, 2.68 mmol) en metanol:tetrahidrofurano: agua (3:2:1, 18 ml), se añadió hidróxido de litio (1.12 g, 23.0 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (**10**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.21 g, 95.4%; MS (ESI) *m/z* 471.19[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**11**)

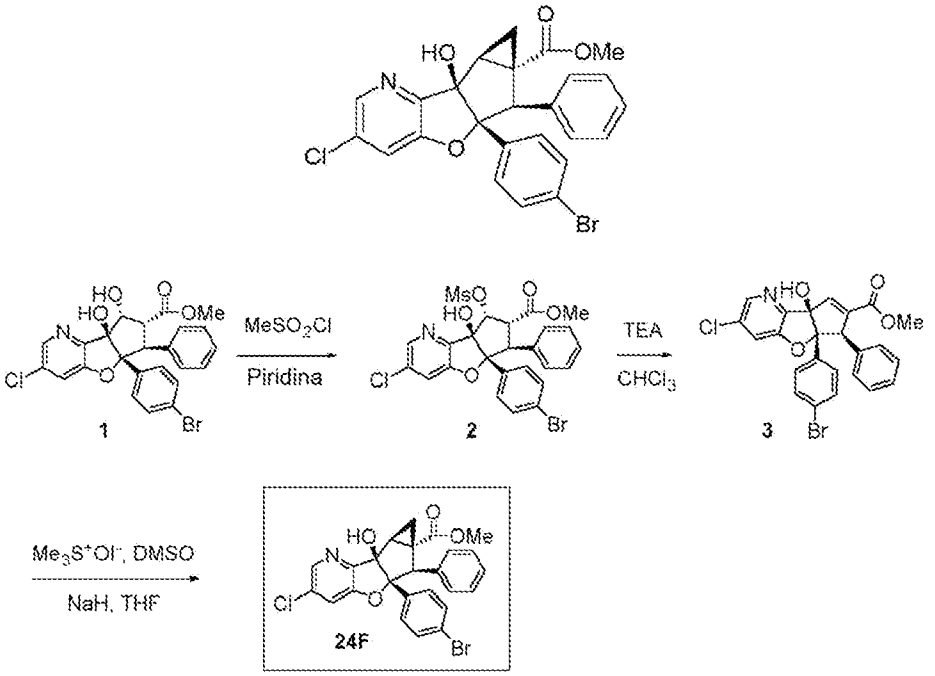
A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**10**, 1.2 g, 2.55 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.18 g, 7.65 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.17 g, 7.65 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.45 ml, 15.3 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (1.04 g, 12.7 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**11**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, 78.7%; MS (ESI) *m/z* 498.09[M+1]$^+$.

Síntesis de (4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 23F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**11**, 0.5g, 1.0 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.71 g, 6.0 mmol) y zinc (0.008 g, 0.12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.011 g, 0.012 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.027 g, 0.03 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (*rac*-Comp. Nº 23F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 0.26 g, (mezcla racémica). Pico 1 (Comp. Nº 23F, 100 mg), $[\alpha]_D$ -100.5° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 4.419 min, ee >99%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 445.5[M+1]$^+$. Pico-2 (95 mg), $[\alpha]_D$ +95.5° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 7.878 min, ee >99%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.28 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 445.5[M+1]$^+$.

Ejemplo 24

Rac-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']-ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 24F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 1.3 g, 2.5 mmol) en piridina (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.3 ml, 3.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituró con n-pentano y éter dietílico. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.4 g, 93.5%; MS (ESI) *m/z* 594.18[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**)

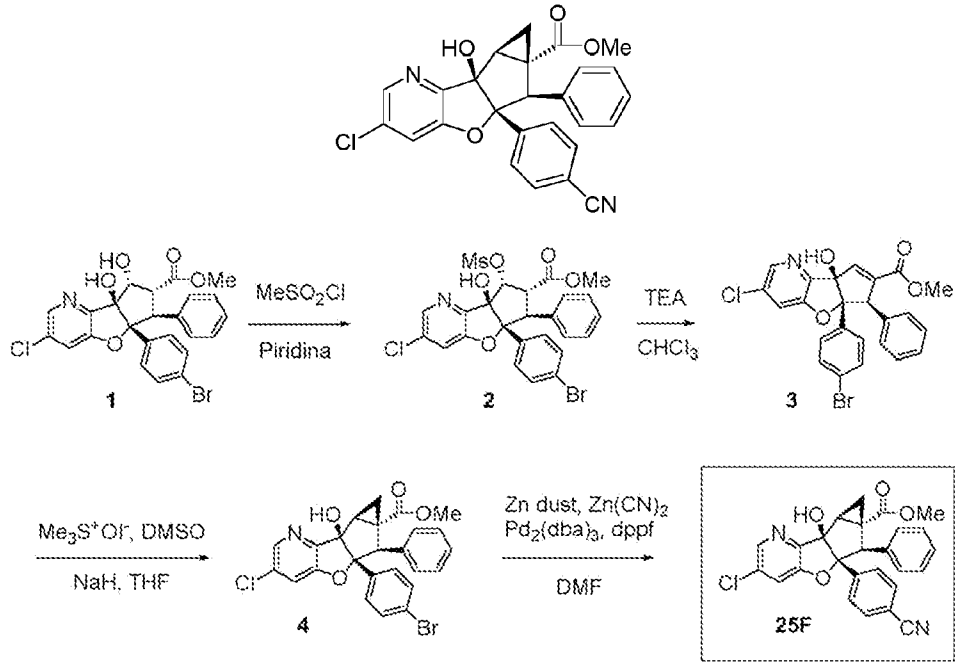
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**, 1.3 g, 2.18 mmol) en cloroformo (10 ml), se añadió trietilamina (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 16 h. Tras completarse la reacción, se añadió agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, RediSep coloumn) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 60%; MS (ESI) *m/z* 498.18[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 24F)

A una disolución de hidruro sódico (72 mg, 1.8 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0.42 g, 1.92 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (600 mg, 1.2 mmol) en dimetilsulfóxido:tetrahidrofurano (1:1) a la suspensión anterior a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, se añadió agua (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto que contenía material de partida y el producto deseado al mismo factor de retención (R_f) en TLC y LCMS, se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']-ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 24F) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 mg, 10%; MS (ESI) *m/z* 512.34[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 1.87 (t, *J* = 3.76 Hz, 1H).

Ejemplo 25

Rac-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 25F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 1.3 g, 2.5 mmol) en piridina (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.3 ml, 3.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se trituró con n-pentano y éter dietílico. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.4 g, 93.5%; MS (ESI) *m/z* 594.18[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**, 1.3 g, 2.18 mmol) en cloroformo (10 ml), se añadió trietilamina (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 16 h. Tras completarse la reacción, se añadió agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 60%; MS (ESI) *m/z* 498.18[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxilato de metilo (**4**)

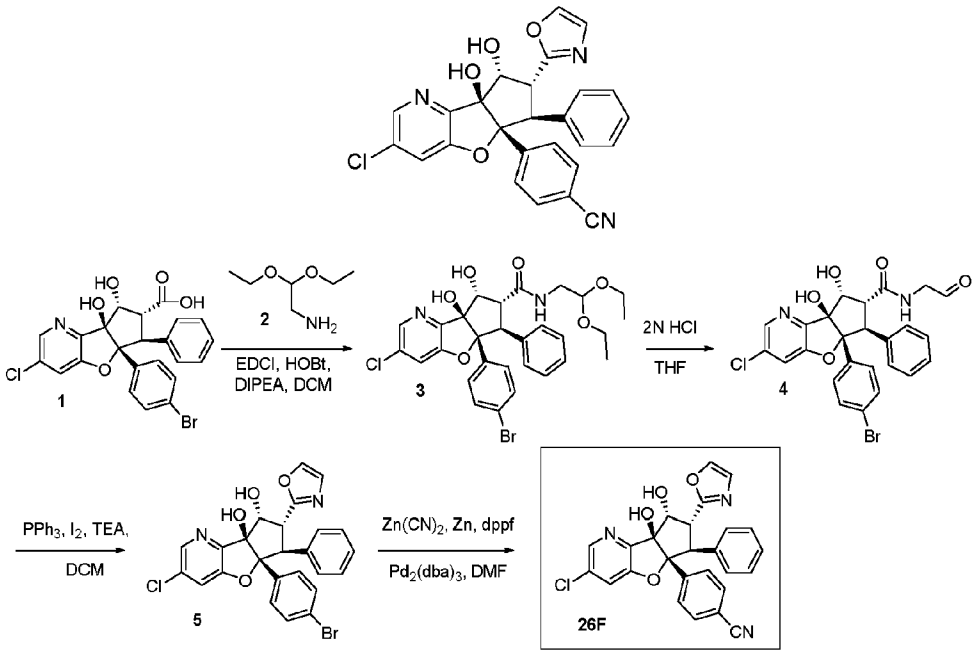
A una disolución de hidruro sódico (72 mg, 1.8 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0.42 g, 1.92 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (600 mg, 1.2 mmol) en dimetilsulfóxido:tetrahidrofurano (1:1) a la suspensión anterior a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, se añadió agua (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto que contiene material de partida y el producto deseado al mismo factor de retención (R_f) en TLC y LCMS, se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 mg, 10%; MS (ESI) *m/z* 512.34[M+1]$^+$; UPLC: 99.85%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 1.87 (t, *J* = 3.76 Hz, 1H).

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 25F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (**4,** 20 mg, 0.039 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (10 mg, 0.156 mmol) y zinc (9 mg, 0.078 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.0 mg, 0.018 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.0 mg, 0.00078 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 130ºC durante 6 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que contiene el producto deseado y diciano (producto secundario). El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (Comp. Nº 25F) como un sólido blanco. Rendimiento: 3 mg, 15.7%; MS (ESI) *m/z* 459.40[M+1]$^+$; UPLC: 97.51%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19-7.09 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.90 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H).

Ejemplo 26

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 26F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-dietoxietil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**1,** 1.4 g, 2.7 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.6 g, 8.3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.13 g, 8.3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.88 ml, 16.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2,2-dietoxietan-1-amina (**2,** 2.35 g, 13.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a 35ºC durante 16 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-*N*-(2,2-dietoxietil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**3**) como un aceite marrón claro. Rendimiento: 1.1 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 617.12[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-(2-oxoetil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**4**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-*N*-(2,2-dietoxietil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**3**, 1.0 g, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano (5.0 ml), se añadió ácido clorhídrico 2 N (5.0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-(2-oxoetil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.91 g, bruto, MS (ESI) *m/z* 543.23[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**5**)

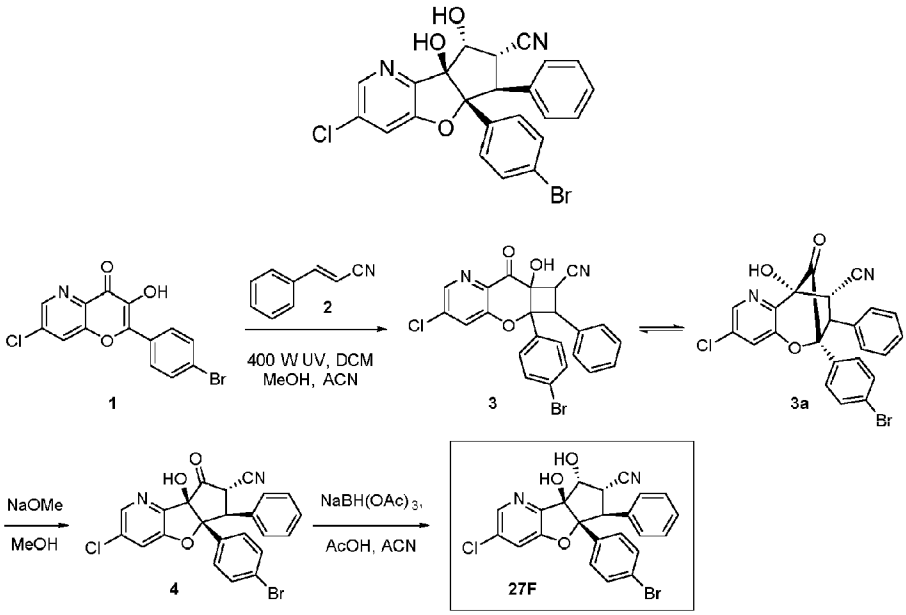
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-(2-oxoetil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**4**, 0.9 g, 1.6 mmol) en diclorometano (20.0 ml), se añadieron trifenilfosfina (0.87 g, 3.0 mmol), yodo (0.83 g, 3.3 mmol) y trietilamina (0.86 ml, 6.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**5**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.18 g, 20%, MS (ESI) *m/z* 525.15[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 26F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**5,** 0.06 g, 0.095 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.012 g, 0.1 mmol) y zinc (0.014 g , 0.19 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0013 g, 0.0019 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0026 g, 0.0028 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto obtenido se llevó además a HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 26F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.012 g, 27%; MS (ESI) *m/z* 472.40[M+1]$^+$. UPLC: 99.63%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.04-6.94 (m, 6H), 6.36 (s ancho, 1H), 5.60 (s ancho, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.85(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, , *J* = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H).

Ejemplo 27

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbotioamida (Comp. Nº 27F)



Síntesis de *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (**3**/**3a**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**1,** 5.0 g, 14.25 mmol) y cinamonitrilo (**2**, 18.3 g, 142.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por Combi-flash (24 g columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**3**/**3a**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g; bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (**4**)

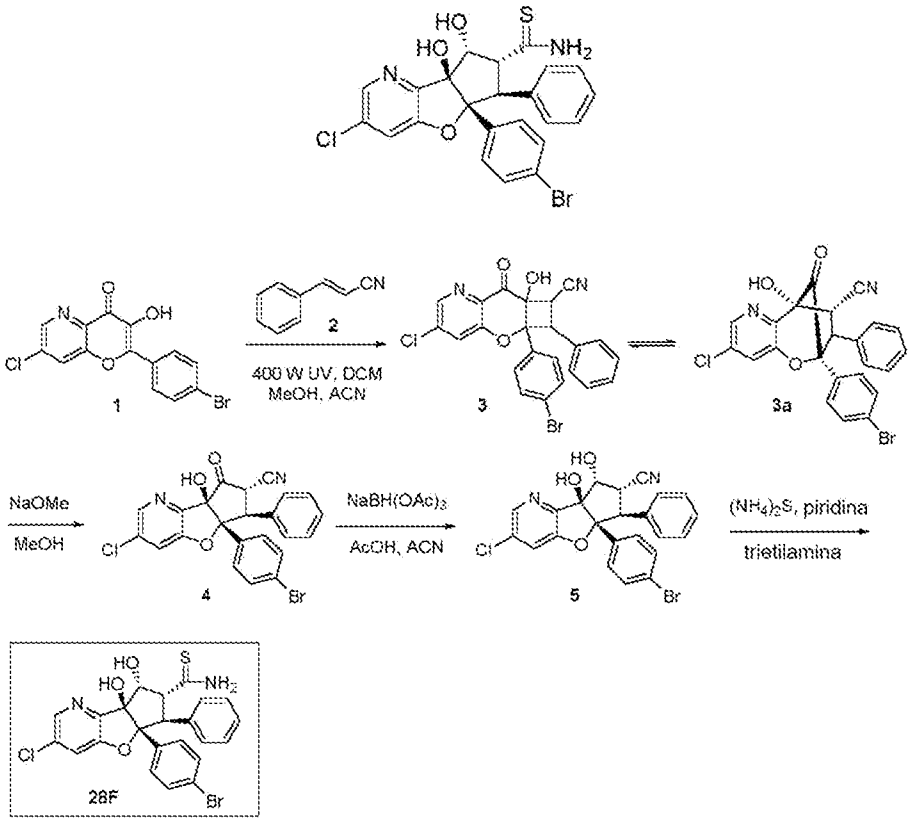
El compuesto bruto *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**3,** 6.0 g) se suspendió en metanol (60 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 60 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la reacción se inactivó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**4**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (Comp. Nº 27F)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (7.95 g, 37.5 mmol) y *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo carboxilato (**4,** 6.0 g) en acetonitrilo (70 ml), se añadió ácido acético (7.5 ml, 125 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (Comp. Nº 27F) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 4.6 g, 76.0%; MS (ESI) *m/z* 483.35[M+1]$^+$. UPLC 97.0%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).

Ejemplo 28

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbotioamida (Comp. Nº 28F)



Síntesis de *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (**3**/**3a**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**1,** 5.0 g, 14.25 mmol) y cinamonitrilo (**2**, 18.3 g, 142.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por Combi-flash (24 g columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**3**/**3a**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g; bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (**4**)

El compuesto bruto *rac*-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**3,** 6.0 g) se suspendió en metanol (60 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 60 ml) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la reacción se inactivó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**4**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (**5**)

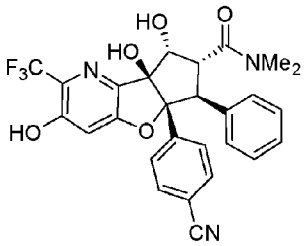
A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (7.95 g, 37.5 mmol) y *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**4,** 6.0 g) en acetonitrilo (70 ml), se añadió ácido acético (7.5 ml, 125 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**5**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 4.6 g, 76.0%; MS (ESI) *m/z* 483.35[M+1]$^+$. UPLC 97.0%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).

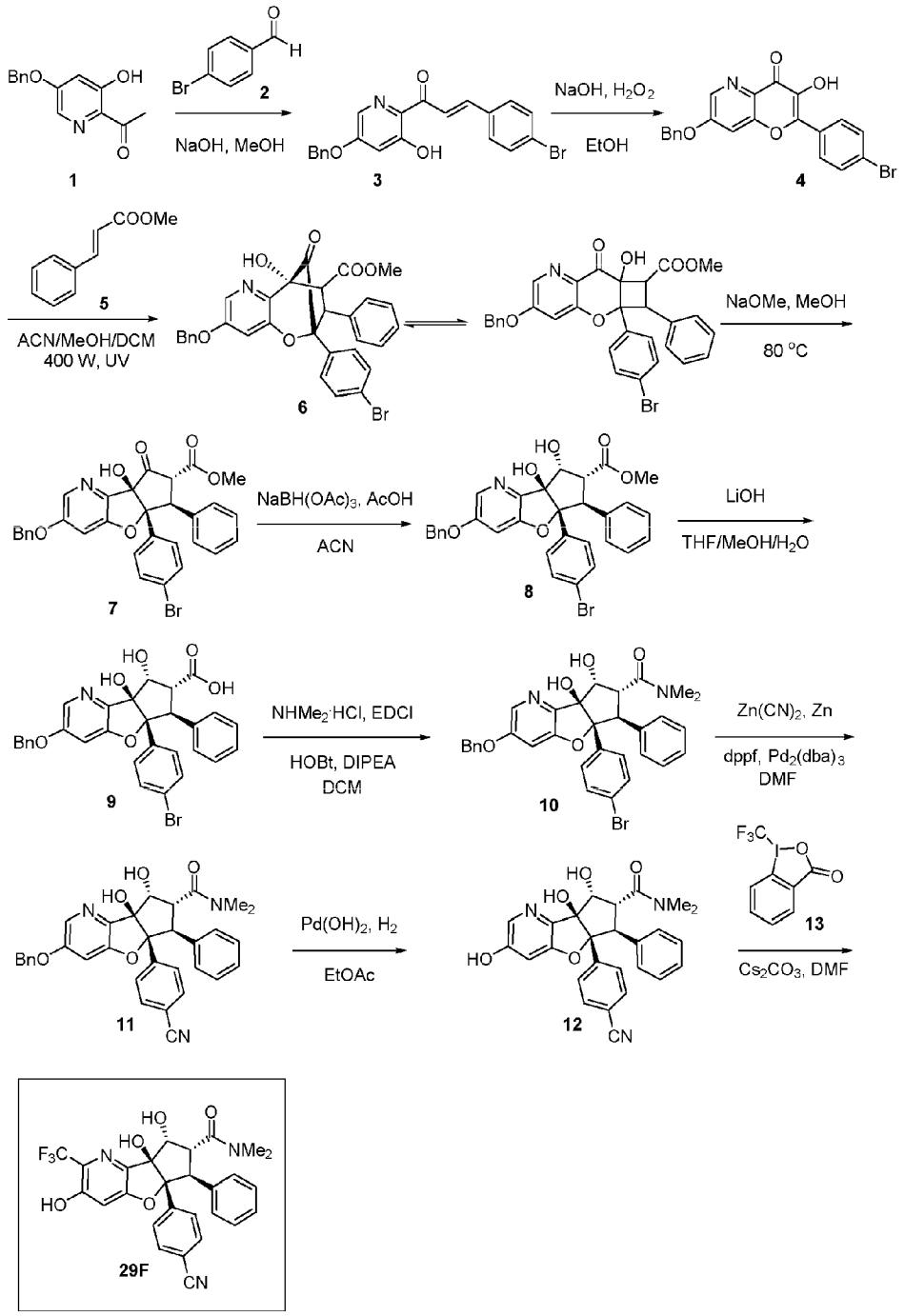
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbotioamida (Comp. Nº 28F)

Un matraz que contenía piridina (3 ml) se cargó con *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbonitrilo (**5,** 0.5 g, 1.03 mmol) y se añadió trietilamina (0.15 ml,1.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió sulfuro amónico (disolución en agua al 40-48% en peso) (0.2 ml, 1.14 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 7 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de hidrógeno 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70-90% como eluyente. La fracción deseada se concentró para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carbotioamida (Comp. Nº 28F) como un sólido blanco. Rendimiento: 76 mg, 14.2%; MS (ESI) *m/z* 517.31[M+1]$^+$; UPLC 97.3%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 7H), 6.20 (s ancho, 1H), 5.56 (s ancho, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 14.2, 3.9 Hz, 1H).

Ejemplo 29

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 29F)





Síntesis de (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (**1**, 7.80 g, 32.06 mmol) y 4-bromobenzaldehído (**2,** 5.83 g, 32.06 mmol) en metanol (40 ml), se añadió hidróxido de sodio (3.84 g, 96.18 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.0 g, 89.21%; MS (ESI) *m/z* 408.30[M-1]$^-$.

Síntesis de 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 12.0 g, 29.33 mmol) en etanol (100 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (8.21 g, 205.3 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (23.26 ml, 205.3 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol, pentano y

se secó a vacío para proporcionar la 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 5.0 g, 40%; MS (ESI) *m/z* 424.14[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-*b*]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (**4**, 5.0 g, 11.78 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 19.11 g, 117.8 mmol) en diclorometano (250 ml), acetonitrilo (125 ml) y metanol (125 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24 h a 400 vatios de luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.4 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto bruto *rac*-(7*S*,8*S*,9*R*)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato de metilo (**6,** 6.4 g, 10.91 mmol) se suspendió en metanol (120 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (23.57 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón. Rendimiento: 5.3 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**, 5.3 g, 9.03 mmol) en acetonitrilo (110 ml) se enfrió a 0ºC, se añadieron ácido acético (5.42 g, 90.37 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (11.49 g, 54.22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.5 g, 47.0%; MS (ESI) *m/z* 588.2[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**8,** 0.5 g, 0.849 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2:1:1, 10 ml), se añadió hidróxido de litio (0.20 g, 8.49 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el disolvente se evaporó y el compuesto bruto se enfrió a 0ºC seguido de acidificación con ácido clorhídrico 1 M a pH 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.42 g, 86%; MS (ESI) *m/z* 572.14[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**10**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**9**, 0.42 g, 0.73 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.34 g, 2.19 mmol), hidroxibenzotriazol (0.33 g, 2.19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.78 ml, 4.38 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.298 g, 3.65 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-*(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**10**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.35 g, 79.7%; MS (ESI) *m/z* 601.3[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**11**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**10,** 0.35 g, 0.582 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (7.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.409 g, 3.49 mmol) y zinc (0.0045 g , 0.06 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.008 g, 0.0116 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.015 g, 0.0174 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**11**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.26 g, 81.76%; MS (ESI) *m*/*z* 548.29[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**12**)

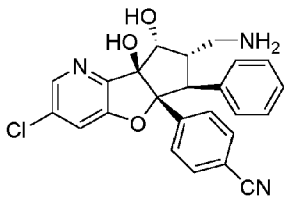
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**11,** 0.26 g, 0.474 mmol) en acetato de etilo (6.0 ml) y se añadió hidróxido de paladio (0.13 g, 0.949 mmol, 50% húmedo). La reacción se lavó por barrido con hidrógeno gaseoso dos veces y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de hidrógeno. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**12**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.17 g, 78.34%; MS (ESI) *m*/*z* 456.32[M-1]$^-$.

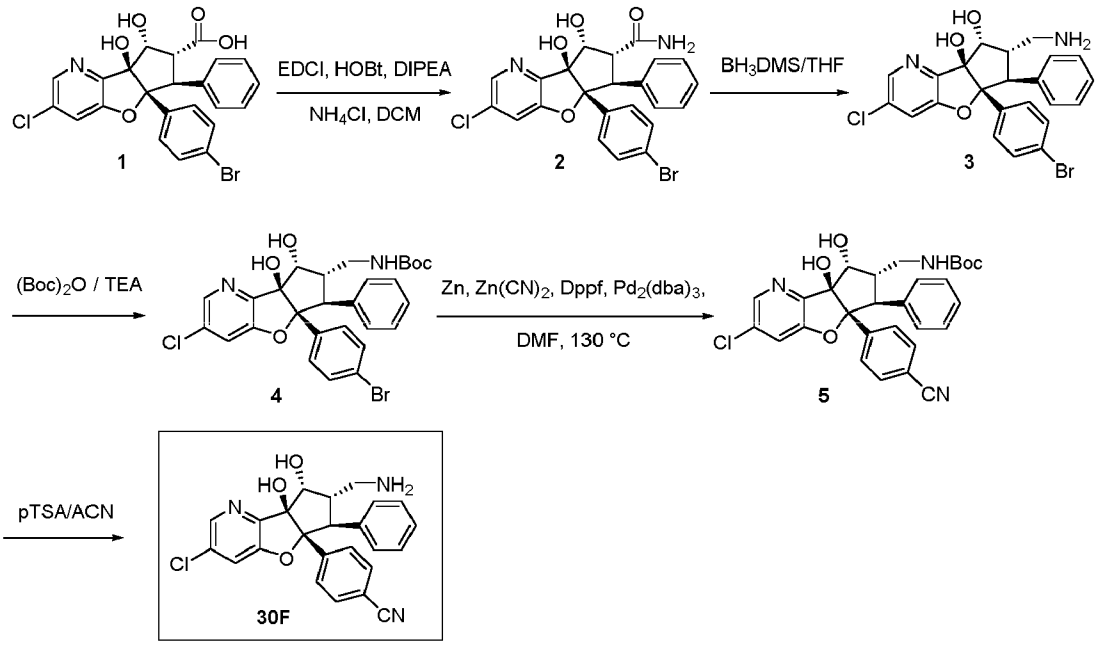
Síntesis de *rac*-(5aR,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 29F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (12, 0.15 g, 0.327 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron carbonato de cesio (0.27 g, 0.819 mmol) y 1-(trifluorometil)-1-benzo[d][1,2]yodaoxol-3(1*H*)-ona (**13,** 0.31 g, 0.393 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 29F) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.18 g, 10%; MS (ESI) *m*/*z* 526.4[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.03-7.06 (m, 3H), 6.90-6.98 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 30

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 30F)





Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**1,** 1.80 g, 3.50 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.33 g, 7.00 mmol), hidroxibenzotriazol (1.06 g, 7.00 mmol) y diisopropiletilamina (1.80 ml, 10.00 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió cloruro amónico (1.90 g, 3.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó triturando el sólido con etanol y n-pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.10 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 501.26[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**2,** 0.60 g, 1.20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.91 ml, 12.00 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción después se calentó a 60-70ºC durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC. Los disolventes se separaron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**3**) como un líquido marrón. Rendimiento: 0.50 g, (bruto); MS (ESI) *m/z* 487.11[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**4**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**3,** 0.306 g, 0.64 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadieron trietilamina (0.178 ml, 1.28 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.167 g, 0.768 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo **(4)** como un sólido blanco. Rendimiento: 0.125 g, 33.46%; MS (ESI) *m/z* 587.11[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**5**)

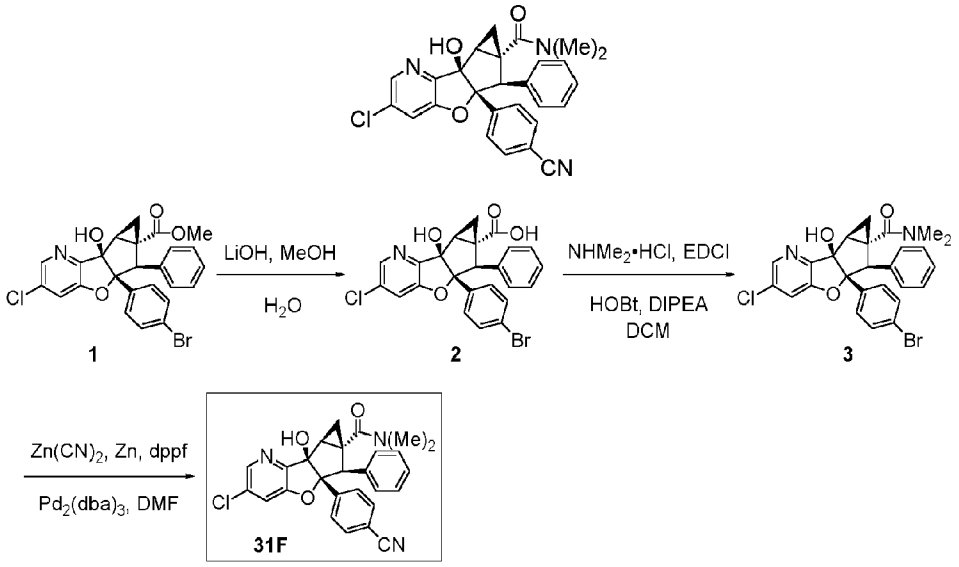
A una mezcla de *rac*-(((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**4,** 0.12 g, 0.20 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (24 mg, 0.20 mmol) y zinc en polvo (26 mg, 0.40 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción anterior 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.90 mg, 0.004 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5.70 mg, 0.006 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 min adicionales seguido de calentamiento a 130ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice en columna usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. El disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el *rac*-(((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.11 g, 90%; MS (ESI) *m*/*z* 534.31[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 30F)

A una disolución de *rac*-(((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**5**, 0.11 g, 0.20 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (0.039 g, 0.20 mmol) y la reacción se agitó a 35ºC durante 16 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró y el compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 30F) como un sólido blanco. Rendimiento: 55 mg, 60%; MS (ESI) *m*/*z* 434.40[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.66 (m, 2H).

Ejemplo 31

Rac-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxamida (Comp. Nº 31F)



Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6*H*)-carboxílico (**2**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxilato de metilo (**1**, 38.0 mg, 0.074 mmol) en metanol y agua (3:1, 7 ml), se añadió hidróxido de litio (18.0 mg, 0.74 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el metanol se separó a presión reducida y el compuesto bruto se diluyó con agua y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3 seguido de extracción con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxílico (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 23.0 mg, 62%; MS (ESI) *m*/*z* 496.15[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6*H*)-carboxamida (**3**)

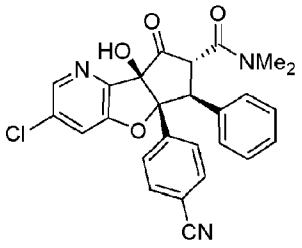
A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxílico (**2**, 20.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23.0 mg, 0.12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16.0 mg, 0.12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.042 ml, 0.24 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (16.0 mg, 0.20 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxamida (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 30 mg, bruto; MS (ESI) *m/z* 525.20[M+1]$^+$.

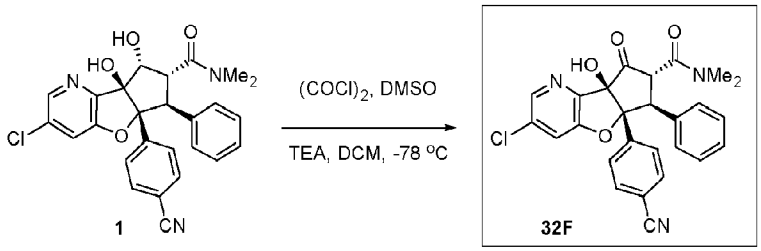
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6*H*)-carboxamida (Comp. Nº 31F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxamida (**3**, 30.0 mg, 0.05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (17.0 mg, 0.14 mmol) y zinc (7.0 mg , 0.11mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.0 mg, 0.001 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.0 mg, 0.001 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 130ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto deseado y el diciano (producto secundario) se purificaron por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*R*,6a*S*,7a*S*,7b*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-6a(6*H*)-carboxamida (Comp. Nº 31F) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.5 mg, 1.9%; MS (ESI) *m/z* 472.48[M+1]$^+$. UPLC: 97.91%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.18 (s ancho, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.38 (s, 1H), 1.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

Ejemplo 32

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 32F)





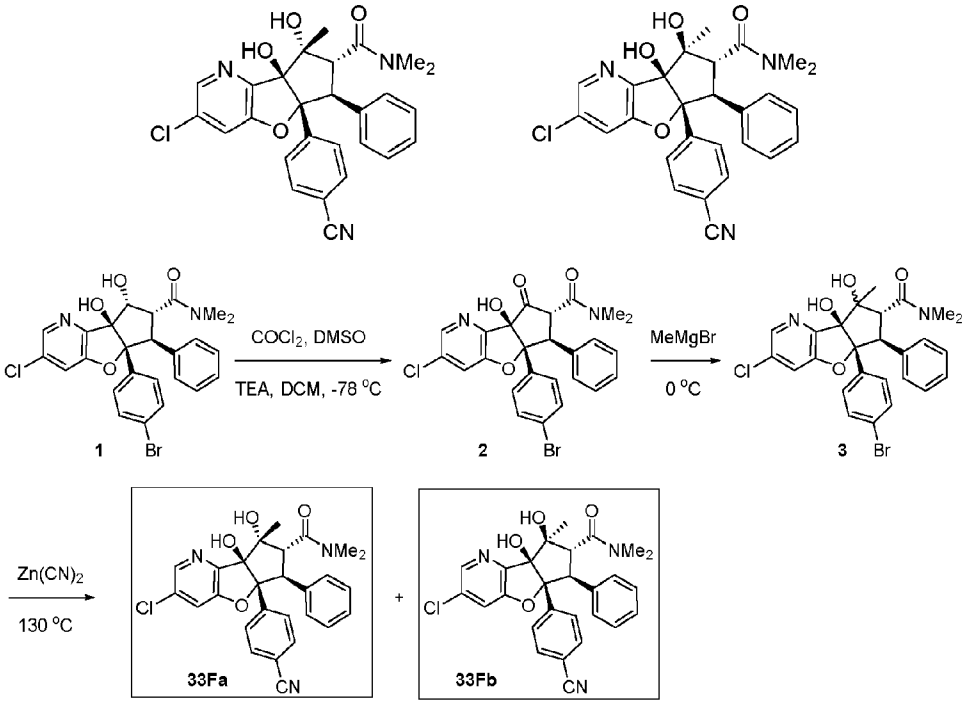
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 26)

A una disolución de cloruro de oxalilo (0.044 ml, 0.525 mmol) en diclorometano seco (1.0 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (0.052 ml, 0.735 mmol) a -78ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**1**, 0.1 g, 0.210 mmol) en diclorometano (1.0 ml) y se continuó agitando durante otras 2 h a la misma temperatura y después la mezcla se trató con trietilamina (0.58 ml, 4.20 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 32F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.01 g, 38% (mezcla racémica); MS (ESI) *m/z* 474.46[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 7.02-6.88 (m, 3H), 4.92 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 33

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-cydopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fa) y R*ac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fb)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**2**)

A una disolución de cloruro de oxalilo (0.607 ml, 7.08 mmol) en diclorometano seco (7.5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78ºC, se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (0.704 ml, 9.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió una disolución de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (1, 1.50 g, 2.83 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78ºC. La reacción se agitó durante otras 2 h a la misma temperatura y después se añadió trietilamina (3.95 ml, 28.31 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y diclorometano (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.5 g, 33%; MS (ESI) *m/z* 525.19[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**3**)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**2**, 0.3 g, 0.568 mmol) en éter dietílico seco (5.0 ml), se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3.8 ml, 11.37 mmol) a 0ºC a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar

la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**3**) como un semisólido amarillo (mezcla de diastereoisómeros). Rendimiento: 0.3 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 543.34[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fa) y *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fb)

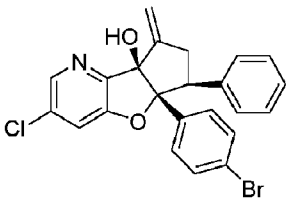
A una disolución proporcionada de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**3**, 0.3 g, 0.55 mmol) en dimetilformamida (25 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.37 g, 3.3 mmol) y zinc (0.004 g, 0.066 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.041 g, 0.011 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.078 g, 0.016 mmol) a la reacción anterior y se continuó desgasificando durante otros 5 min seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 130ºC durante 1 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y el compuesto bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa y se liofilizó para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fa) y *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 33Fb)

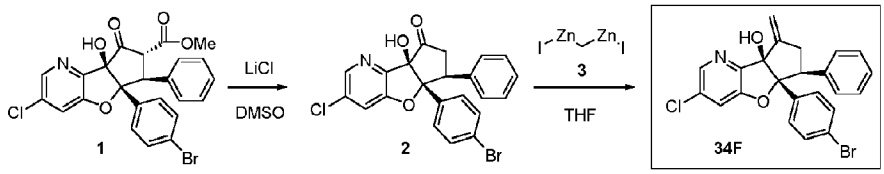
Comp. Nº 33Fa: Rendimiento: 0.005 g (sólido blanquecino), 1.5%; MS (ESI) *m/z* 490.52[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.32 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Comp. Nº 33Fb: Rendimiento: 0.005 g (sólido blanquecino), 1.5%; MS (ESI) *m/z* 490.52[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 5.92 (s ancho, 2H), 4.07 (d, *J*= 13.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* =13.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

Ejemplo 34

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 34F)





Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**2**)

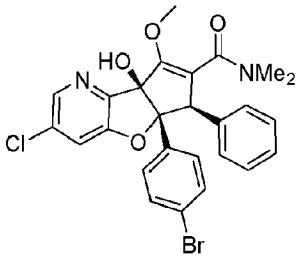
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 3.0 g, 5.8 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml), se añadió cloruro de litio (27.2 g, 1.13 mol) y la mezcla se agitó a 150ºC durante 24 h. Tras completarse, se añadió agua helada y el sólido precipitado se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2 × 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro antes de concentrar hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.85 g, 32.6%; MS (ESI) *m/z* 455.92[M+1]$^+$.

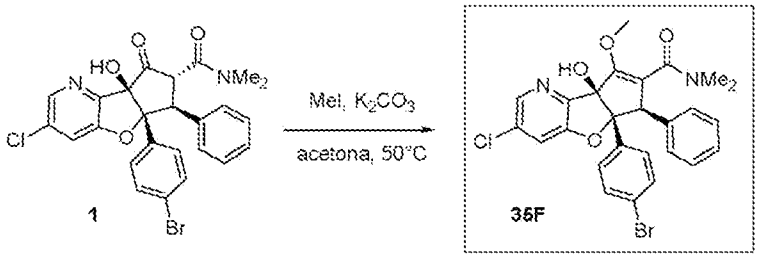
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 34F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**2,** 0.1 g, 0.021 mmol) en tetrahidrofurano seco (2.0 ml), se añadió gota a gota bis(yodozincio)metano recién preparado (**3**, 0.17 g, 0.43 mmol) a 0ºC. La masa de reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se trató con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 10% como eluyente para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 34F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.03 g, 30.0%; MS (ESI) *m/z* 453.93[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.80 *(d, J*= 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 5H), 6.95-6.93 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.47 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.0, 13.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.4, 8.2 Hz, 1H).

Ejemplo 35

Rac-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 35F, no parte de la invención según se reivindica)



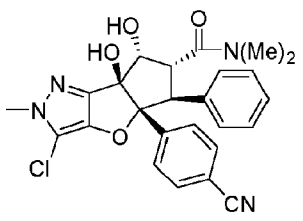


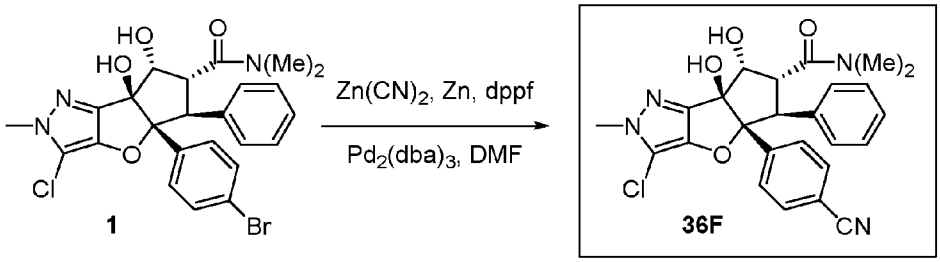
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 35F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**1,** 0.200 g, 0.37 mmol) en acetona (5 ml), se añadieron carbonato de potasio (0.102 g, 0.74 mmol) y yoduro de metilo (0.035 ml, 0.55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 16 horas. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (25 ml) seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 1% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 35F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.11 g, 54%; MS (ESI) *m/z* 541.44[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10-6.88 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 36

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 36F)



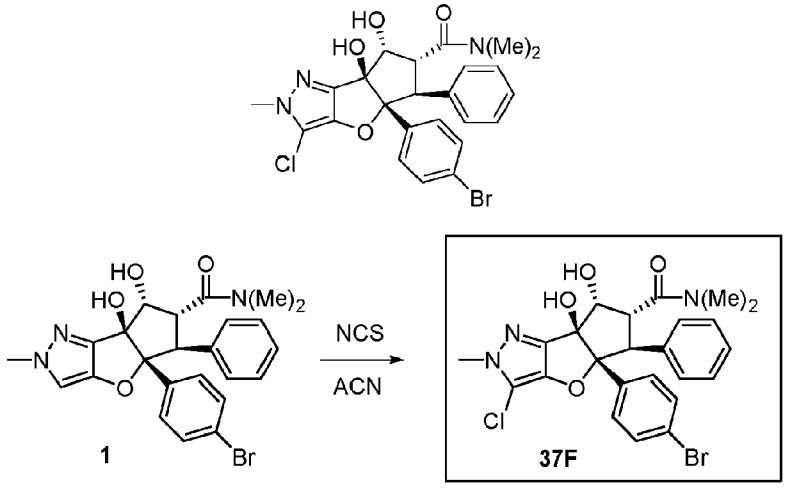


Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 36F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**1**, 0.04 g, 0.07 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.052 g, 0.45 mmol) y zinc (0.001 g, 0.008 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.001 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.002 g, 0.002 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 36F) como un sólido blanco. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. Rendimiento: 0.013 g, 36% (mezcla racémica); MS (ESI) *m*/*z* 479.5 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.4, 7.36 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 37

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 37F)

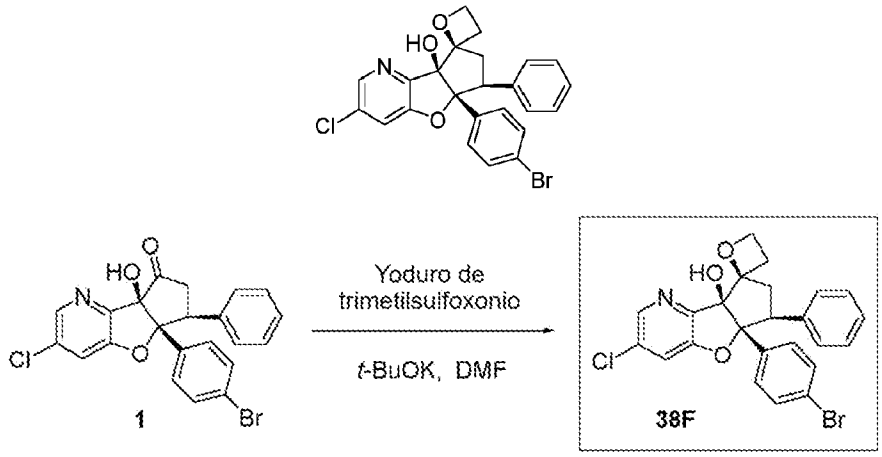


Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 37F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**1**, 0.1 g, 0.2 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (0.04 g, 0.30 mmol) y la reacción se agitó a 45ºC durante 4 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 37F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.055 g, 51.8%; (mezcla racémica); MS (ESI) *m*/*z* 532.5[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 38

Rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,2'-oxetan]-8a(5a*H*)-ol (Comp. Nº 38F)

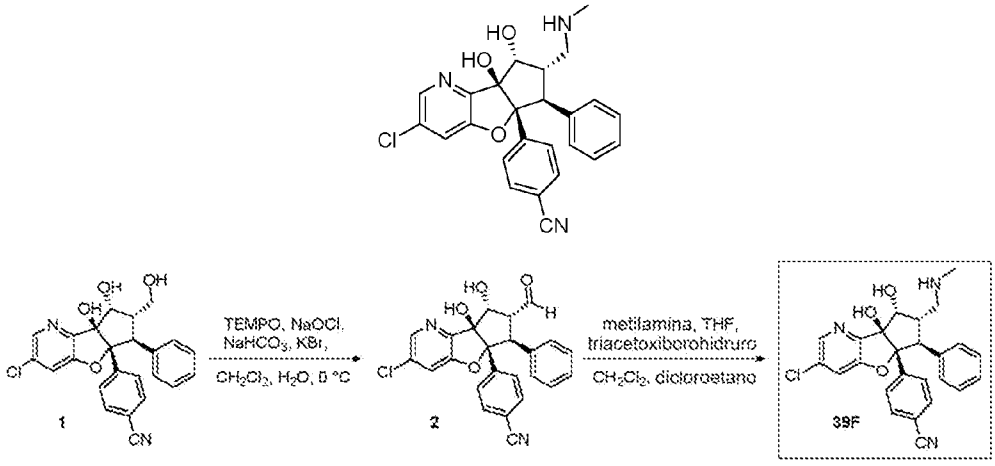


Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,2'-oxetan]-8a(5a*H*)-ol (Comp. Nº 38F)

A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (**2**, 0.96 g, 4.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadió *terc*-butóxido potásico (0.49 g, 4.3 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 50ºC. Una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**1,** 0.35 g, 1.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida se añadió a la mezcla anterior a 50ºC y la reacción se agitó durante 16 h a 50ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 10% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,2'-oxetan]-8a(5a*H*)-ol (Comp. Nº 38F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.032 g, 8.6%; MS (ESI) *m/z* 483.92[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H).

Ejemplo 39

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 39F)



Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (**2**)

A una disolución enérgicamente agitada de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (1, 272 mg, 0.630 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0ºC se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), bromuro potásico 0.5 M en agua

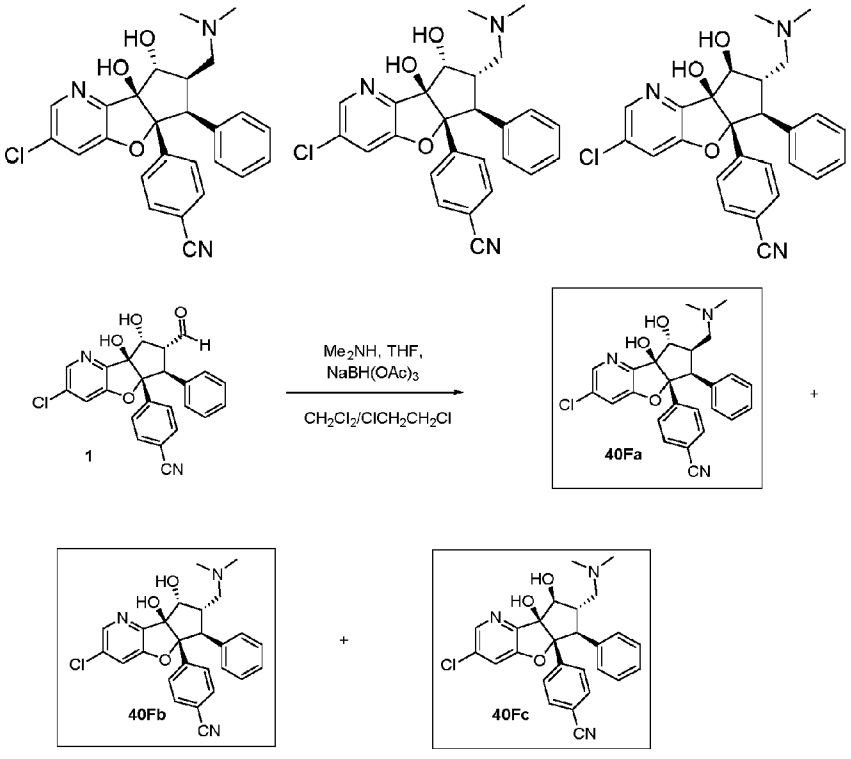
(1.25 ml, 0.63 mmol) y después TEMPO (4.9 mg, 0.030 mmol). La mezcla bifásica ligeramente naranja resultante se agitó enérgicamente a 0ºC durante 10 min y después se añadió gota a gota disolución acuosa de hipoclorito sódico en agua (0.34 ml de 10-15% cloro disponible). La mezcla bifásica naranja resultante se agitó enérgicamente a 0ºC durante 15 min. Se añadió más hipoclorito sódico (0.34 ml de 10-15% de cloro disponible) y se continuó agitando a 0ºC durante 20 min adicionales. Las capas se separaron en un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en un rotavapor hasta ~5 ml. Esta disolución de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (**2**) se usó en la siguiente reacción sin manipulación o purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 433.1[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 39F)

A una disolución agitada de *rac*-4-[(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7,8-dihidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-5a-il]benzonitrilo (2, 135 mg, 0.310 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se añadió secuencialmente: 1,2-dicloroetano (5 ml), metilamina (2 M en tetrahidrofurano) (0.31 ml, 0.62 mmol), y después triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0.62 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) con agitación enérgica. Las capas se separaron en un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinados se evaporaron a sequedad, se disolvieron en DMSO y metanol, se filtraron y se purificaron por HPLC preparatoria (acetonitrilo en agua al 15-35% con ácido trifluoroacético al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se eluyó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron en un rotavapor y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 39F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 34 mg, 24%; MS (ESI) *m/z* 448.1 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.21 (ddt, *J* = 13.0, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

Ejemplo 40

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fa), *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fb), y *rac*-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fc)

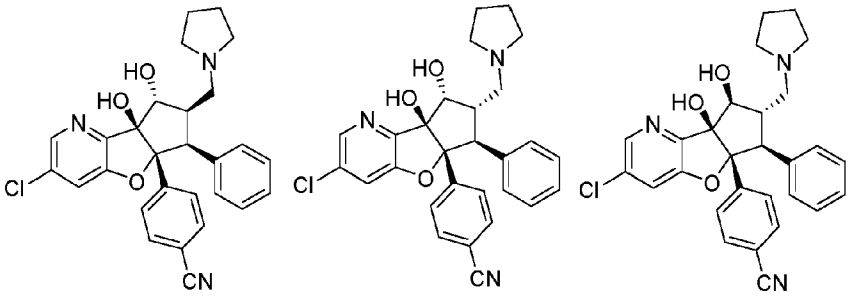


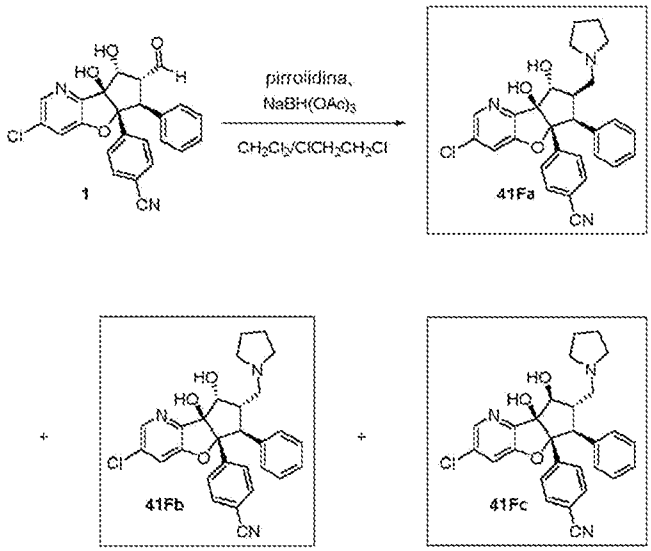
Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fa), *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fb), y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fc)

A una disolución agitada de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (**1,** 135 mg, 0.31 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se añadió secuencialmente: 1,2-dicloroetano (5 ml), dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano) (0.31 ml, 0.62 mmol), y después triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0.62 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) con agitación enérgica. Las capas se separaron en un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad, se disolvieron en dimetilsulfóxido y metanol, se filtraron y purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0.1%, al 15-37%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se eluyó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron en un rotavapor y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a[1-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fa) como un sólido blanco. Rendimiento: 4 mg, 3%; MS (ESI) *m/z* 462.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 5H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 2.43 (tdd, *J* = 11.0, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 7H), 1.90 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H). Y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dlhidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg, 21%; MS (ESI) *m/z* 462.1 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.22 (ddt, *J* = 13.8, 10.1, 3.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.3, 10.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.98 (dd, *J* = 12.4, 2.9 Hz, 1H). Y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 40Fc) como un sólido blanco. Rendimiento: 8 mg, 6%; MS (ESI) *m/z* 462.1 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 3H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.02 (dd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H).

Ejemplo 41

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fa), *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fb), y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fc)



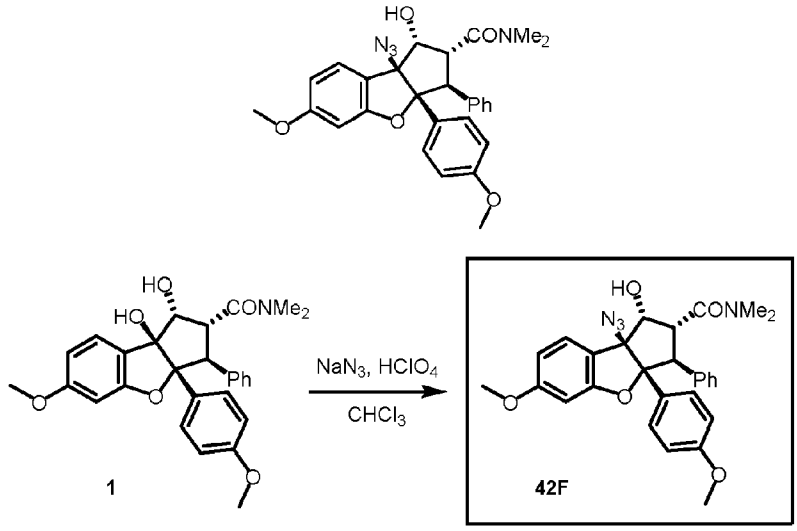


Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fa), *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fb), y rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fc)

A una disolución agitada de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (**1**, 200 mg, 0.46 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió secuencialmente: 1,2-dicloroetano (3 ml), pirrolidina (65 mg, 0.92 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) y después triacetoxiborohidruro sódico (195 mg, 0.92 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) con agitación enérgica. Las capas se separaron en un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad, se disolvieron en dimetilsulfóxido y metanol, se filtraron y purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0.1%, al 15-37%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se eluyó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un rotavapor y se liofilizaron a sequedad a partir de acetonitrilo en agua al 50% para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fa) como un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 10 mg, 4%; MS (ESI) *m/z* 488.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 5H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 1.64 (d, J = 4.8 Hz, 4H). Y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg, 13%; MS (ESI) *m/z* 488.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 5H), 6.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.47 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.23 (ddt, J = 13.6, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 4H). Y *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 41Fc) como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg, 4%; MS (ESI) *m/z* 488.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 3H), 6.77 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.18 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H).

Ejemplo 42

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 42F, no parte de la invención según se reivindica)

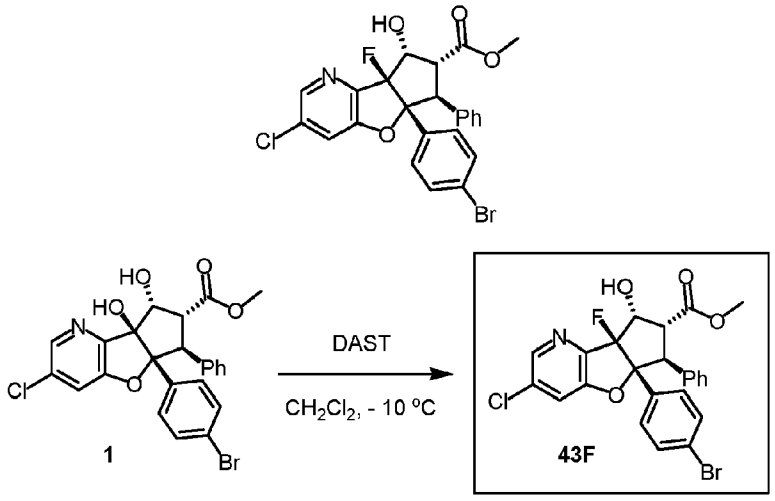


Síntesis de rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 42F)

A una disolución de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-1,8b-dihidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (150 mg, 0.32 mmol) en cloroformo (1.5 ml) se añadió azida sódica (61 mg, 0.95 mmol), seguido de ácido perclórico (0.08 ml, 0.95 mmol). La disolución naranja se agitó a 25ºC durante 90 m. Después la mezcla de reacción se vertió con cuidado en una disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La disolución heterogénea se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). El material orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó la *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 42F) como un sólido blanco. Rendimiento 89%. MS (ESI) *m/z* 501.2[M+1]$^+$; RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7,12- 7.04 (m, 5H), 6.77- 6.73 (m, 4H), 6.69- 6.65 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). 3.24- 2.64 (s ancho, 6H)

Ejemplo 43

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 43F)



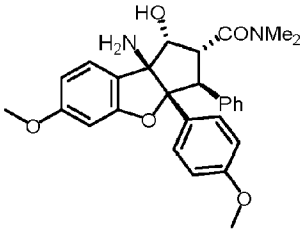
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 43F)

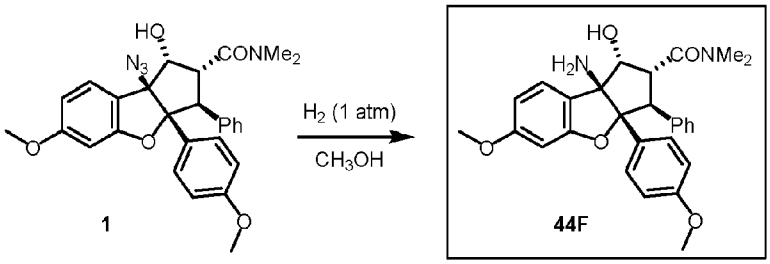
El *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (50 mg, 0.10 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). La disolución se enfrió a -10ºC y se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (47 mg, 0.29 mmol). La mezcla se agitó a -10ºC durante 3 h y después se inactivó con unas gotas de metanol. Se añadieron disolución acuosa de cloruro amónico (5 ml) y diclorometano (5 ml). Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con diclorometano (3 x

5 ml). El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 43F) como un sólido blanco. Rendimiento 24%. MS (ESI) *m/z* 501.9[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.33 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 3H), 6.99 (dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.40 (ddd, *J* = 16.9, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.0, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (dtd, *J* = 14.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

Ejemplo 44

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 44F, no parte de la invención según se reivindica)



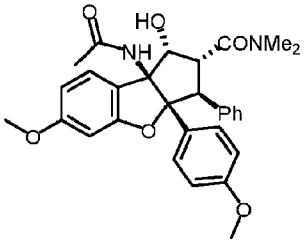


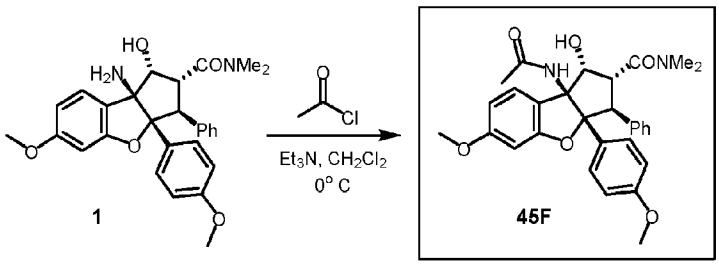
Síntesis de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 44F)

A una disolución de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (55 mg, 0.11 mmol) en metanol (1 ml) se añadió paladio sobre carbón (2 mg, 0.11 mmol). La disolución se purgó con hidrógeno gaseoso durante 1 min y después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Después de 6 h la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la torta de filtración se lavó varias veces con metanol. El disolvente se separó a presión reducida y la purificación por HPLC de fase inversa proporcionó la *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 44F) como un sólido blanquecino. Rendimiento 48%. MS (ESI) *m/z* 342.9[M+1]$^+$; RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 5H) 6.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 7.5 Hz), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)

Ejemplo 45

Rac-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 45F, no parte de la invención según se reivindica)



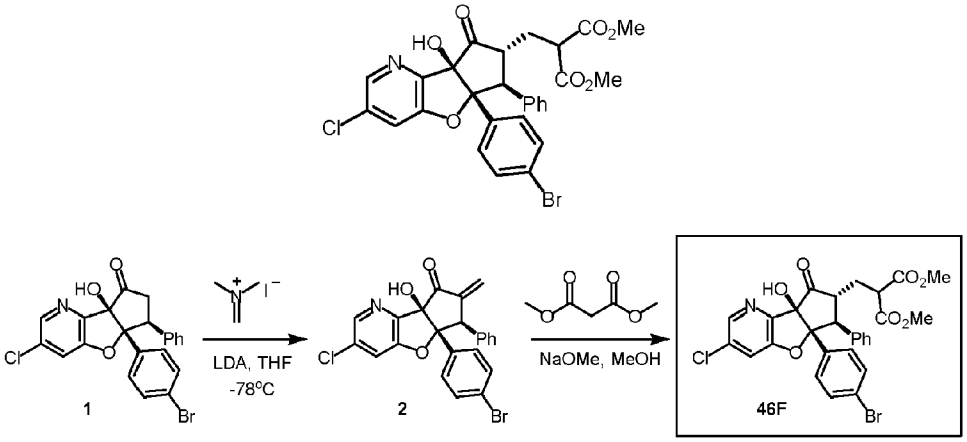


Síntesis de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 45F)

Una disolución de *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (10 mg, 0.02 mmol) en diclorometano (0.4 ml) y trietilamina (0.01 ml, 0.07 mmol) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0.01 ml, 0.07 mmol) mediante micropipeta. Después de 1 h la mezcla se diluyó con diclorometano y se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), y el material acuoso se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). El material orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la *rac*-(1*R*,2*R*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-*N*,*N*-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]benzofuran-2-carboxamida (Comp. Nº 45F). Rendimiento: 62%. MS (ESI) *m*/*z* 517.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 6H), 6.83 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H) 5.72 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 3.84 (2, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.38 - 3.18 (s ancho, 3H), 2.89-2.96 (s ancho, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 46

Rac-2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-7-il]metil]propanodioato de dimetilo (Comp. Nº 46F)



Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*R*,8a*R*)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-8-oxo-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (**2**)

La *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-8-ona (95 mg, 0.21mmol) se agitó en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) a -78ºC y se añadió gota a gota (diisopropilamino)litio (0.44 ml, 0.85 mmol). Después de 15 minutos se añadió yoduro de dimetil(metilen)amonio sólido (192 mg, 1.04 mmol) en 1 porción. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 3 h a esta temperatura la mezcla de reacción se diluyó la reacción con acetato de etilo (20 ml) y se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó la *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-8-ona (**2**) como un residuo marrón. Rendimiento 56%. MS (ESI) *m*/*z* 415.1$[M+1]^+$.

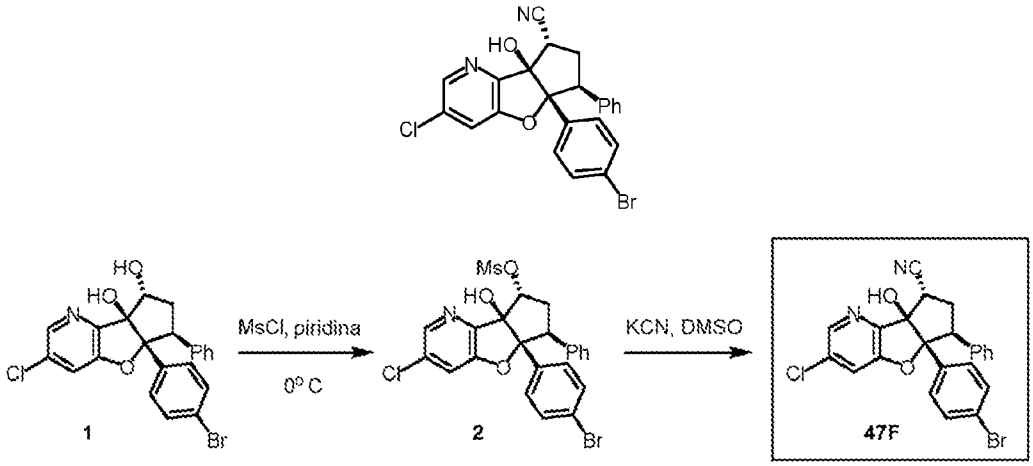
Síntesis de *rac*-2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-7-il]metil]propanodioato de dimetilo (Comp. Nº 46F)

La *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-8-ona (11 mg, 0.02 mmol) y malonato de dimetilo (0.01 ml, 0.11 mmol) se disolvieron en metanol seco (0.5 ml). Se añadió

gota a gota metóxido sódico (0.01 ml, 0.07 mmol) mediante jeringa y la disolución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se neutralizó por adición de 2 gotas de ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). El material orgánico combinado se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el *rac*-2-[[(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-*b*]piridin-7-il]metil]propanodioato de dimetilo (Comp. Nº 46F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 71%. MS (ESI) *m/z* 602.3 $[M+1]^+$; RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 6H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 6.98 - 6.90 (m, 2H),6.86 -6.79 (m, 2H) 3.80 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 8H), 3.42 -3.27 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 2H).

Ejemplo 47

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 47F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilmetanosulfonato (**2**)

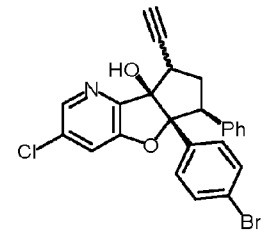
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**1**, 558 mg, 10.9 mmol) en piridina (9 ml) a 0ºC se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.10 ml, 1.31 mmol). La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó 16 h. Se añadieron 0.05 ml adicionales de cloruro de metanosulfonilo y la reacción se agitó 24 h adicionales, momento en el que la mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo. El material acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con sulfato de cobre acuoso 3 M (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar el metanosulfonato de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilo (**2**) como un residuo blanquecino. Rendimiento 39%. MS (ESI) *m/z* 538.1 $[M+1]^+$.

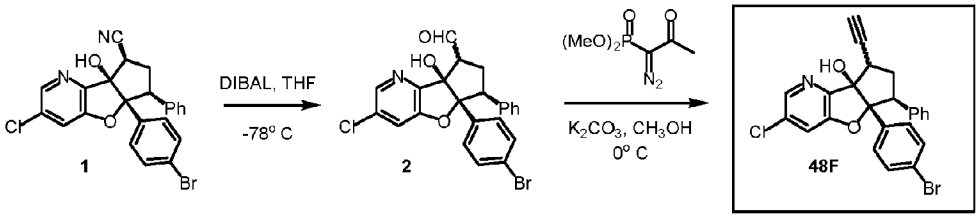
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 47F)

A una disolución de metanosulfonato de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilo (**2**, 242 mg, 0.45 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió cianuro potásico (294 mg, 4.51 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2.5 h la mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró a través de Celite, se puso en un tubo de ensayo y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 47F). Rendimiento: 85%; MS (ESI) *m/z* 468.1$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 13.1, 11.8, 7.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 1H).

Ejemplo 48

Rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 48F)





Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbaldehído (2)

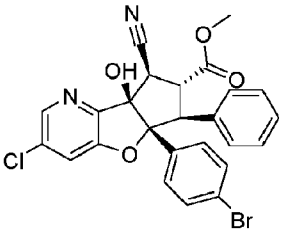
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (75 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (1 ml) a -78ºC se añadió gota a gota una disolución de hidruro de diisobutilaluminio (0.32 ml, 0.32 mmol). Después de 30 m la reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 m, después se enfrió a 0ºC y se inactivó por la adición gota a gota de ácido clorhídrico 3 M. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (10 ml). Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El material orgánico combinado se lavó con disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó una mezcla inseparable de aldehídos epímeros que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 470.0[M+1]$^+$.

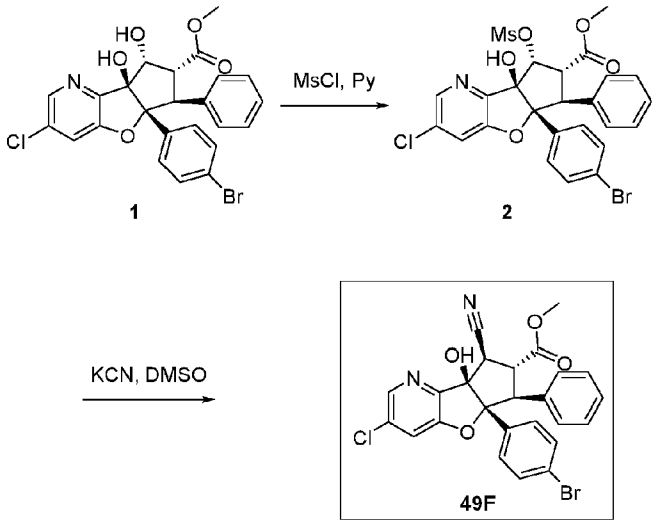
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 48)

Una disolución que contenía una mezcla de aldehídos epímeros en c-8 *rac*-(5a*R*,6*S*,5a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbaldehído (50 mg) y metanol (1 ml) se enfrió a 0ºC y se añadió 1-diazo-1dimetoxifosforil-propano-2-ona (reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons, 0.76 ml, 0.53 mmol) seguido de carbonato de potasio (208 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar una mezcla 3:1 de alquinos *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (Comp. Nº 48). MS (ESI) *m/z* 468.2[M+1]$^+$; RMN (400 MHz, $CDCl_3$) Diastereoisómero mayoritario: δ 8.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 1H). 7.33-7.19 (m), 7.19-7.06 (m), 7.06-6.98 (m), 6.98-6.90 (m), 3.70-3.56 (m, 2H), 2.77-2.59 (m, 3H). Diastereoisómero minoritario: δ 8.20 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7..33-7.19 (m), 7.19-7.06 (m), 7.06-6.98 (m), 6.98-6.90 m) 4.28 (dd, *J* = 11.7, 6.2Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 12.8, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H).

Ejemplo 49

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 49F)





Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsutfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

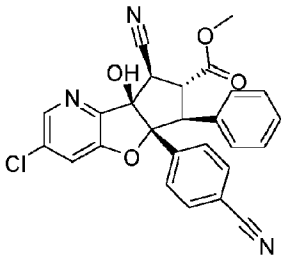
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 200 mg, 0.39 mmol) en piridina (4 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.04 ml, 0.46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gota a gota más cloruro de metanosulfonilo (0.04 ml, 0.46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla resultante se concentró, se volvió a diluir con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo/hexano = 0-40%) para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 201 mg, 87%; MS (ESI) m/z 596.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.04 (m, 5H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).

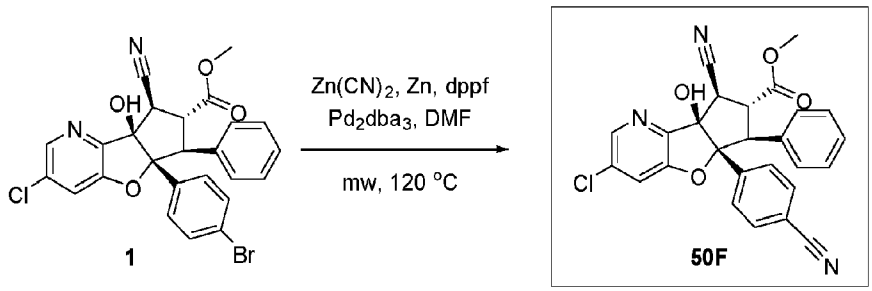
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 49F)

El *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2,** 81 mg, 0.14 mmol) y cianuro potásico (18 mg, 0.27 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (0.50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se purificó en HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua = 15-75%) para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 49F) como un sólido rosa. Rendimiento: 45 mg, 63%; MS (ESI) *m/z* 527.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 2H), 3.76 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H).

Ejemplo 50

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 50F)



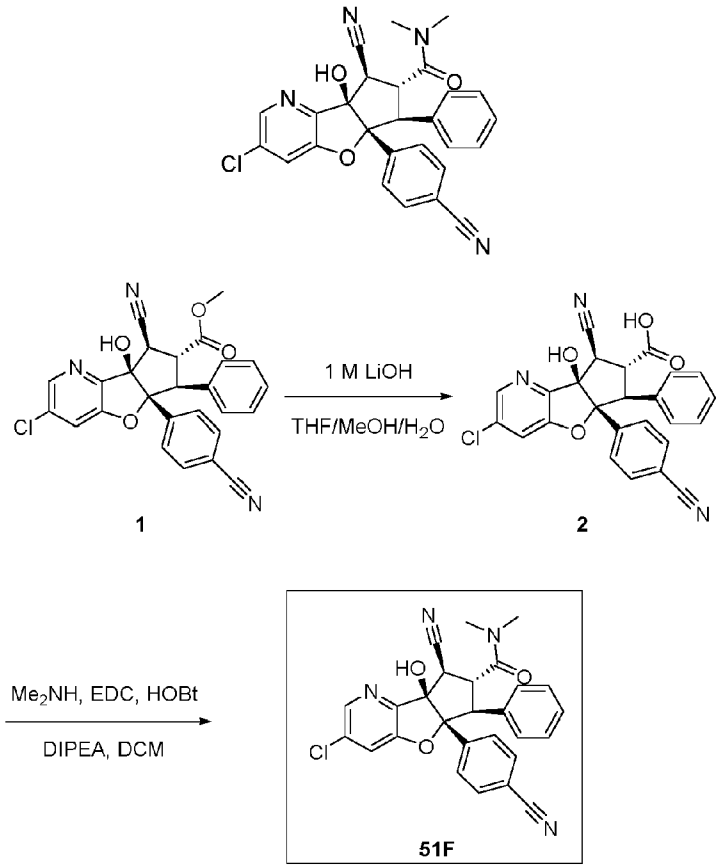


Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 50F)

Una suspensión de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 450 mg, 0.86 mmol), zinc (30 mg, 0.47 mmol) y cianuro de zinc (322 mg, 2.74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y agua (1 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron Dppf (45 mg, 0.08 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (47 mg, 0.05 mmol). La reacción se llevó al microondas a 120ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-35%) para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 50F) como un sólido blanco. Rendimiento: 400 mg, 99%; MS (ESI) *m/z* 472.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (dt, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 3H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.54 (s, 3H).

Ejemplo 51

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 51F)



Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**2**)

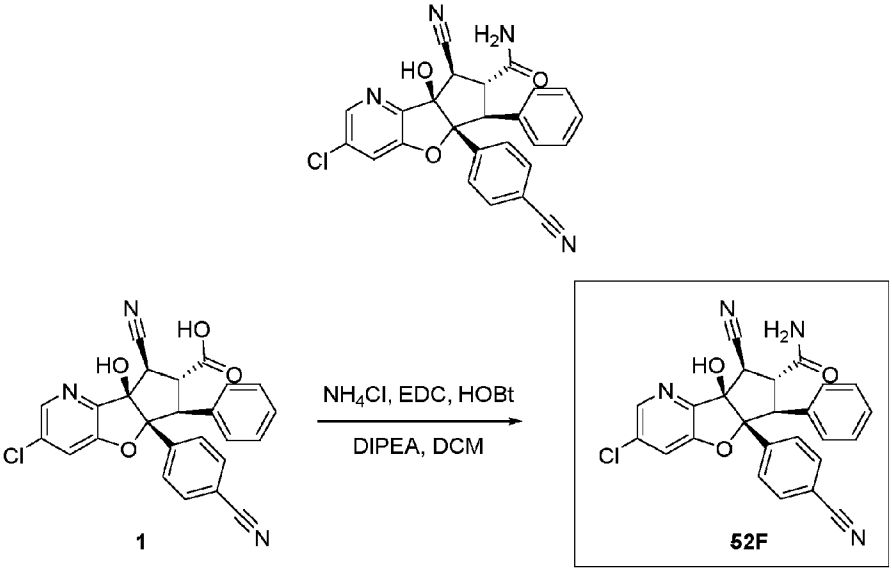
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (15 mg, 0.03 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se añadió hidróxido de litio 2 M (1 ml, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 m. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y los compuestos orgánicos volátiles se evaporaron. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 15 mg, bruto; MS (ESI) *m/z* 458.2[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 51F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**2,** 30 mg, 0.07 mmol), hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (39 mg, 0.20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (31 mg, 0.20 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.08 ml, 0.46 mmol) e hidrocloruro de *N*-metilmetanamina (11 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano = 0-60%), seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua = 15-60%) para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 51F) como un sólido blanco. Rendimiento: 13.7 mg, 43%; MS (ESI) *m/z* 485.5[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 12.7, 10.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 52

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 52F)

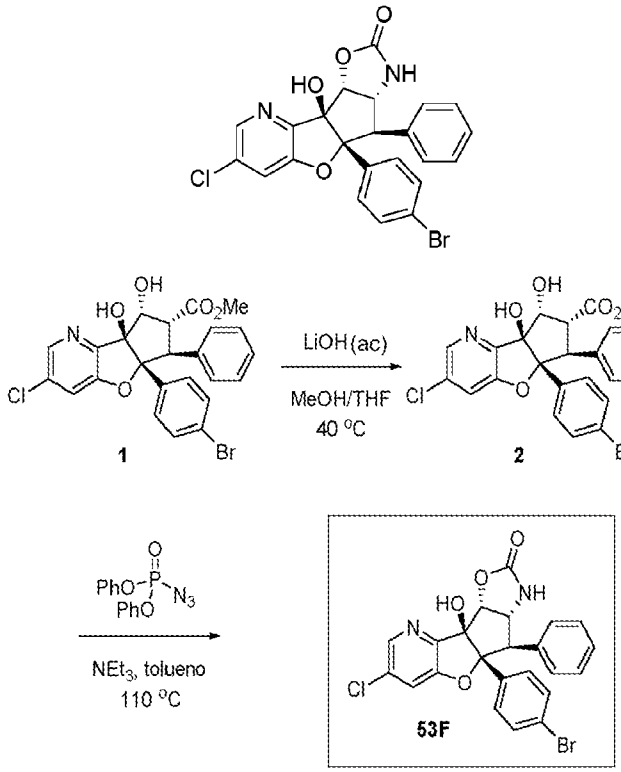


Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 52F)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (30 mg, 0.07 mmol), hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (38 mg, 0.20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (30 mg, 0.20 mmol) y cloruro amónico (9 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.09 ml, 0.52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano = 0-50%) para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 52F) como un sólido blanco. Rendimiento: 16 mg, 53%; MS (ESI) *m/z* 457.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 6.95 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.3,10.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H).

Ejemplo 53

Rac-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']cyc|openta[1'2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-2-ona (Comp. Nº 53F)



Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**2**)

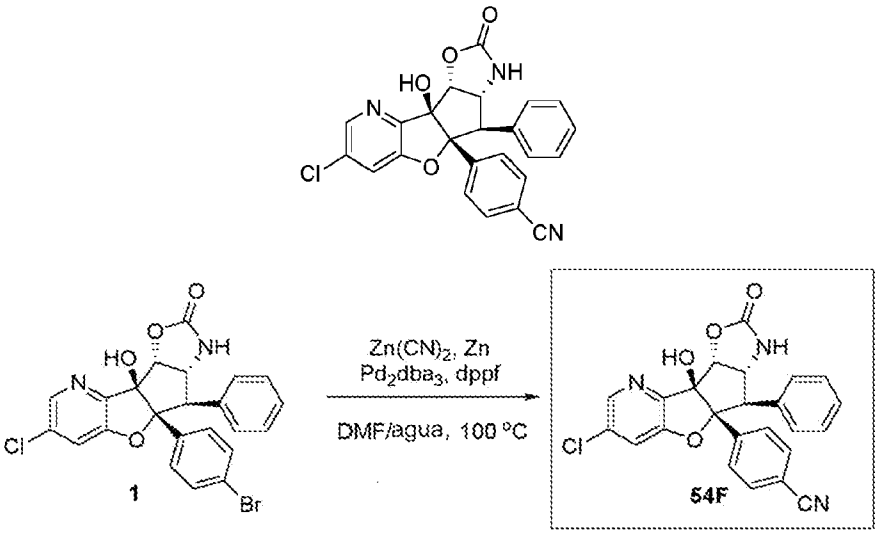
Al *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 111 mg, 0.22 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio 2 M (1.6 ml, 3.2 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC. Después de 1 h la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante otras 1.5 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (1.8 ml) y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El material bruto estaba puro por LCMS y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 120 mg, bruto; MS (ESI) *m/z* 502.0[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2-ona (Comp. Nº 53F)

Al ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico bruto (**2**, 108 mg, 0.215 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se añadieron tamices moleculares (40 mg), difenilfosforilazida (60 µl, 0.28 mmol) y trietilamina (46 µl, 0.33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 m, después a 110ºC durante 2 h. Después la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano al 0-10%) seguido de HPLC prep. repetida (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) dio la rac-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-2-ona (Comp. Nº 53F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 24 mg, 22%; MS (ESI) 499.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s ancho, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01-6.69 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 9.3, 9.7 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H).

Ejemplo 54

Rac-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 54F)

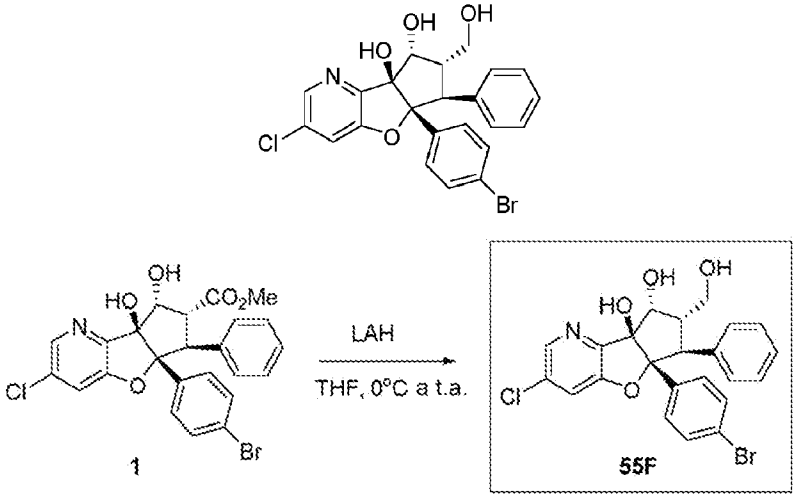


Síntesis de *rac*-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 54F)

En un vial de microondas de 0.5-2 ml se disolvió la *rac*-(3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]-furo[3,2-*b*]piridin-2-ona (**1**, 13.7 mg, 0.0274 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y agua (0.1 ml). Se añadieron cianuro de zinc (10.8 mg, 0.092 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4.6 mg, 0.0083 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3.8 mg, 0.0042 mmol) y la mezcla se incubó a 100ºC durante 30 min, después otros 15 min. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) dio el *rac*-4-((3a*R*,3b*S*,8a*R*,9*R*,9a*R*)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 54F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 5.6 mg, 46%; MS (ESI) 445.9[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 9.9, 8.9 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

Ejemplo 55

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 55F)



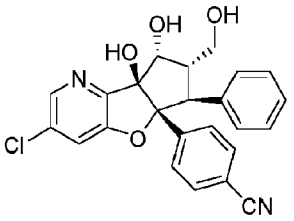
Síntesis de rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 55F)

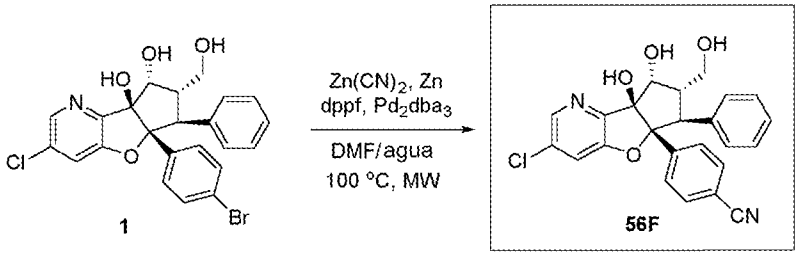
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 320 mg, 0.619 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0ºC se añadió hidruro de litio y aluminio (LAH) (27 mg, 0.71 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min, después se

calentó a t.a. Después de otras 1.5 h se añadieron otros 13 mg (0.34 mmol) de LAH, y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de otros 30 min se añadieron otros 13 mg (0.34 mmol) de LAH. Después de 3 h (tiempo de reacción total) se añadieron con cuidado agua y salmuera, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano, producto eluido con 5% de metanol). Rendimiento: 165 mg, aprox. 90% pure, aprox. 49% de rendimiento; Aprox. 25 mg de este material se purificaron por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 55F) como un sólido blanco esponjoso. MS (ESI) *m/z* 487.9[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14-6.97 (m, 7H), 4.50 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.6, 9.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H).

Ejemplo 56

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 56F)



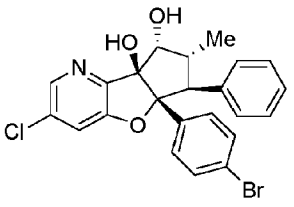


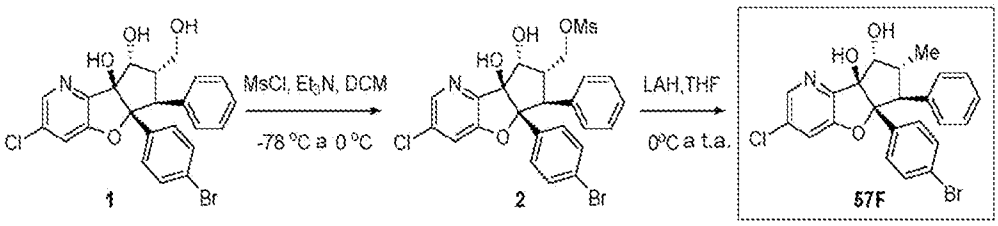
Síntesis de rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 56F)

En un vial de microondas de 0.5-2 ml el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**1,** 24.7 mg, 0.0505 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.50 ml) y agua (0.05 ml). Se añadieron cianuro de zinc (19 mg, 0.16 mmol) y zinc (1.8 mg, 0.028 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.7 mg, 0.0049 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2.8 mg, 0.0030 mmol), y la mezcla se incubó a 100ºC durante 30 min. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano, producto eluido con 5% de metanol) y posteriormente por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) dio el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 56F). Rendimiento: 15.5 mg, 71%; MS (ESI) *m/z* 435.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14-6.96 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.7, 9.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H).

Ejemplo 57

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 57F)





Síntesis de metanosulfonato de *rac*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-7-il)metilo (**2**)

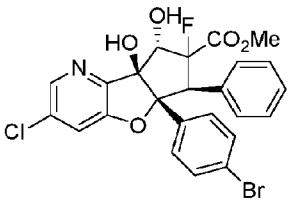
En un vial secado con llama, se disolvió *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**1**, 60 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió trietilamina (0.13 ml, 1.3 mmol), y la mezcla se enfrió a -78ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (10.5 µl, 15.5 mg, 0.135 mmol), y la mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min, después se calentó a 0ºC. Se añadieron otros 4 µl (6 mg, 0.05 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la mezcla se agitó durante otros 5 min (la conversión se vigiló por TLC). Después la reacción se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El producto bruto **2** así obtenido se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 566.0 $[M+1]^+$.

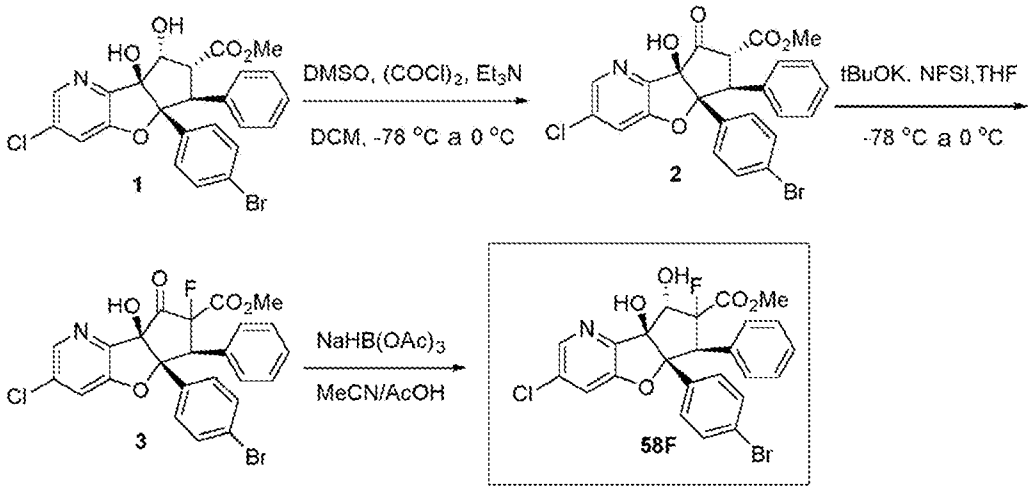
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 57F)

En un matraz secado con llama, se disolvió el metanosulfonato de *rac*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-7-il)metilo (**2**, aprox. 69 mg, 0.12 mmol) en tetrahidrofurano (1.2 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió hidruro de litio y aluminio (LAH) (5.1 mg, 0.13 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC. Después de 20 min, se añadieron otros 6.5 mg (0.17 mmol) LAH, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente Después de otros 1 h 25 min se añadieron otros 6 mg (0.16 mmol) LAH. Después de 2.5 h (tiempo de reacción total) la mezcla se enfrió a 0ºC, y se añadió con cuidado agua. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna repetida (sílice, metanol/diclorometano, producto eluido con 4% de metanol, seguido de acetato de etilo/hexano, producto eluido con 50% de acetato de etilo). El producto así obtenido se volvió a purificar por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 57F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 6.5 mg, 11%, 2 etapas; MS (ESI) *m/z* 472.1$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 3H), 4.27 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 58

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 58F)





Síntesis de rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

A cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 0.86 ml, 1.7 mmol) en diclorometano (8 ml) a -78ºC se añadió dimetilsulfóxido (0.14 ml, 0.15 g, 2.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 726 mg, 1.40 mmol) en 8 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió trietilamina (1.1 ml, 0.80 g, 7.9 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente en el espacio de 1.5 h. Se añadió agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano de 0% a 100%, después metanol/diclorometano de 0% a 10%). Rendimiento: 217 mg, 38%; MS (ESI) *m/z* 514.1[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**)

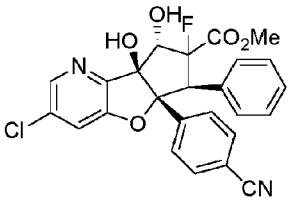
El material de partida *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**, 88 mg, 0.17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1.2 ml) y se enfrió a - 78ºC. Se añadió gota a gota terc-butóxido potásico (25 mg, 0.22 mmol) en 0.2 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a -78ºC durante 10 min, después a 0ºC durante 5 min, después se enfrió a -78ºC de nuevo. Se añadió *N*-fluorobencenosulfonimida (70 mg, 0.22 mmol) en 0.3 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se calentó lentamente a 0ºC en el espacio de 2 h y se agitó a esta temperatura durante otra 1 h. Se añadieron otros 12 mg (0.038 mmol) de *N*-fluorobencenosulfonimida en 0.05 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante unos minutos más hasta que la reacción se había completado. Después se añadieron 2 ml de disolución acuosa de cloruro amónico, y la mezcla se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El material bruto contenía el producto deseado (MS (ESI) *m/z* 532.1 [M+1]$^+$) y se usó directamente en la siguiente etapa.

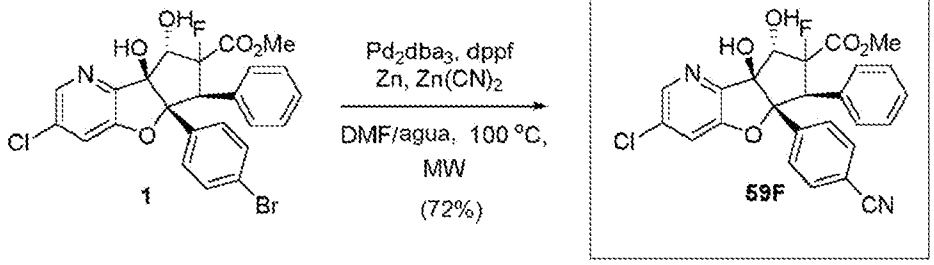
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 52)

El material de partida *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo bruto (**3**, producto bruto de la etapa previa) se disolvió en acetonitrilo (1.7 ml) y se añadieron ácido acético (1.7 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (362 mg, 1.71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min se observó la conversión completa por LCMS. Se añadió con cuidado agua y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido con 55% de acetato de etilo) dio 59 mg de material, que se volvió a purificar por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) para dar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 58F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 39.5 mg, 43%, dos etapas; MS (ESI) *m/z* 534.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.23 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5 H), 5.33 (d, *J* = 29 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 22 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H).

Ejemplo 59

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 59F)



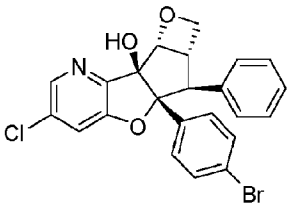


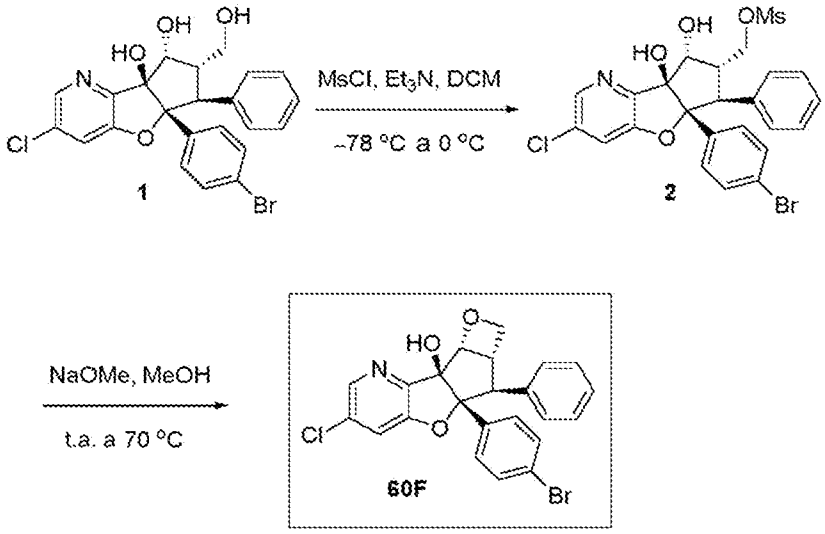
Síntesis de rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 59F)

En un vial de MW de 0.5-2 ml se disolvió *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 56 mg, 0.10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) y agua (0.15 ml). Se añadieron cianuro de zinc (40 mg, 0.34 mmol) y zinc (2.7 mg, 0.042 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (11.6 mg, 0.0209 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9.6 mg, 0.010 mmol) y la mezcla se incubó a 100ºC durante 30 min. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano una vez más. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido con 6% de acetato de etilo) dio el *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 59F) como sólido blanquecino. Rendimiento: 36.5 mg, 72%; MS (ESI) *m/z* 481.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, 8.6 Hz, 2H, sistema AB), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, sistema AB), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 28.6, 7.4 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 22.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H).

Ejemplo 60

Rac-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 60F)





Síntesis de metanosulfonato de *rac*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-7-il)metilo (**2**)

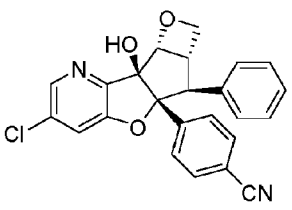
En un vial secado con llama, se disolvió el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**1**, 64 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió trietilamina (0.14 ml, 0.14 g, 1.3 mmol), y la mezcla se enfrió a -78ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11.5 µl, 17.0 mg, 0.149 mmol), y la mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min, después se calentó a 0ºC, y se agitó durante otros 30 min. Después la reacción se inactivó con agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z* 566.2[M+1]$^+$.

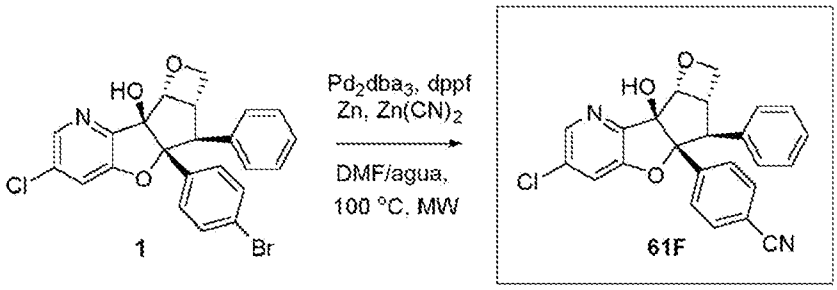
Síntesis de rac-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 60F)

En un vial secado con llama, se disolvió metanosulfonato de *rac*((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-7-il)metilo (**2**, producto bruto de la etapa anterior, aprox. 74 mg, 0.13 mmol) en metanol (2.6 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió metanolato de sodio (25% en metanol, 0.30 ml, 1.3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min la mezcla se calentó a 50ºC. Después de otros 20 min la mezcla se calentó a 75ºC. Después de otros 30 min se observó conversión completa por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido con 45% de acetato de etilo) dio el *rac*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 60F) como un sólido blanco. Rendimiento: 30.9 mg, 50%, dos etapas; MS (ESI) *m/z* 470.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H).

Ejemplo 61

Rac-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 61F)



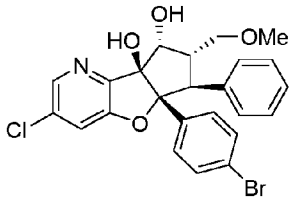


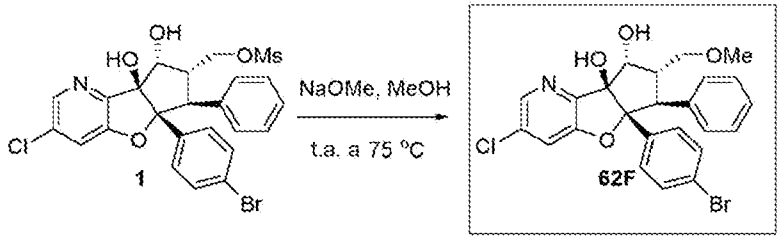
Síntesis de rac-4-((2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-2a,3,8b,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-3a(2H)-il)benzonitrilo (Comp. Nº 61F)

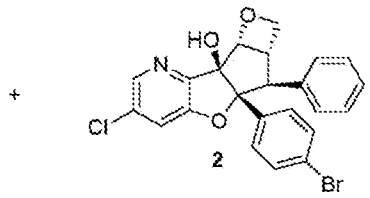
En un vial de MW de 0.5-2 ml se disolvió el *rac*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (**1**, 21.8 mg, 0.046 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.7 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (18.2 mg, 0.155 mmol) y zinc (1.2 mg, 0.018 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5.1 mg, 0.0092 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4.2 mg, 0.0046 mmol) y la mezcla se incubó a 100ºC durante 30 min. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano una vez más. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, hexano/acetato de etilo, producto eluido con 55% de acetato de etilo) dio el *rac*-(2a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*,8c*R*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8b(2*H*)-ol (Comp. Nº 61F) como un sólido blanco. Rendimiento: 7.8 mg, 40%; MS (ESI) *m*/*z* 417.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H).

Ejemplo 62

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 62F)







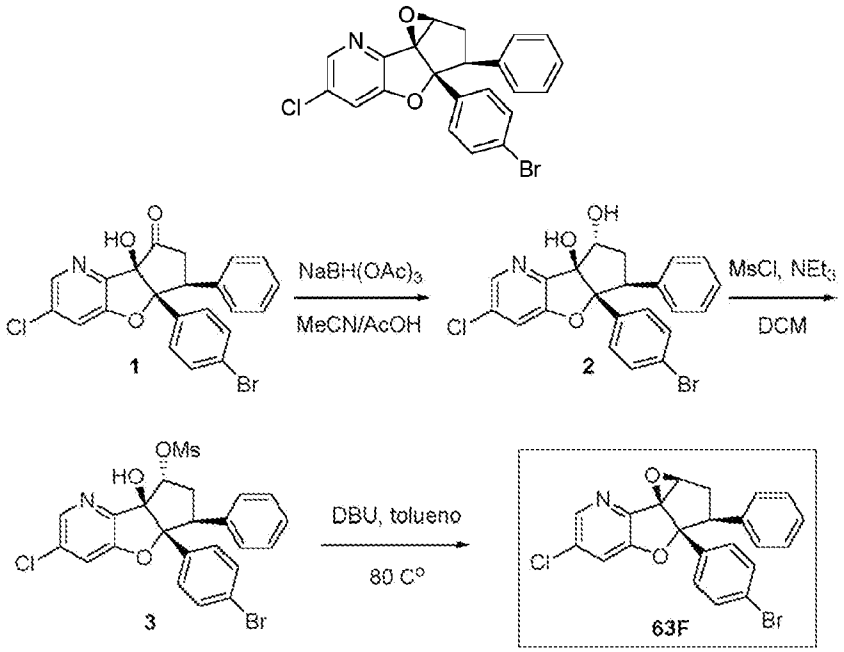
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 62F)

En un vial secado con llama, se disolvió metanosulfonato de *rac*-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-7-il)-metilo bruto (1, aprox. 266 mg, 0.469 mmol) en metanol (9.4 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió metanolato sódico (25% en metanol, 1.1 ml, 4.8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min la mezcla se calentó a 50ºC. Después de otros 15 min

la mezcla se calentó a 75ºC. Después de otros 25 min se observó conversión completa por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano) seguido de TLC preparativa repetida (sílice, acetato de etilo/Hexano = 2/1, después diclorometano/metanol = 9/1) dio el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a[1-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 62F) como un sólido blanco. Rendimiento: 7.1 mg, 3%); MS (ESI) *m/z* 502.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.13 □7.08 (m, 4H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 5.6 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

Ejemplo 63

Rac-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina (Comp. Nº 63F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**2**)

El material de partida *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**1**, 200 mg, 0.438 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.2 ml) y ácido acético (2.2 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (928 mg, 4.38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min se añadió agua con cuidado y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido con 50% de acetato de etilo) dio el *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a[1-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 201 mg, 100%; MS (ESI) *m/z* 458.3 [M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5a*R*,6*S*,8*R*,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-il metanosulfonato (**3**)

En un matraz secado con llama, se disolvió *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**2**, 20 mg, 0.044 mmol) en diclorometano (0.5 ml). Se añadió trietilamina (0.05 ml, 0.5 mmol) y la mezcla se enfrió a -78ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4.8 µl, 7.1 mg, 0.062 mmol), y la mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min, después se calentó a 0ºC. Se añadieron otros 5 µl (7 mg, 0.06 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, seguido de otros 2 µl (3 mg, 0.03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. Después de 1 h 10 min (tiempo de reacción total) la reacción se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido con 50% de acetato de etilo) para dar el metanosulfonato de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-

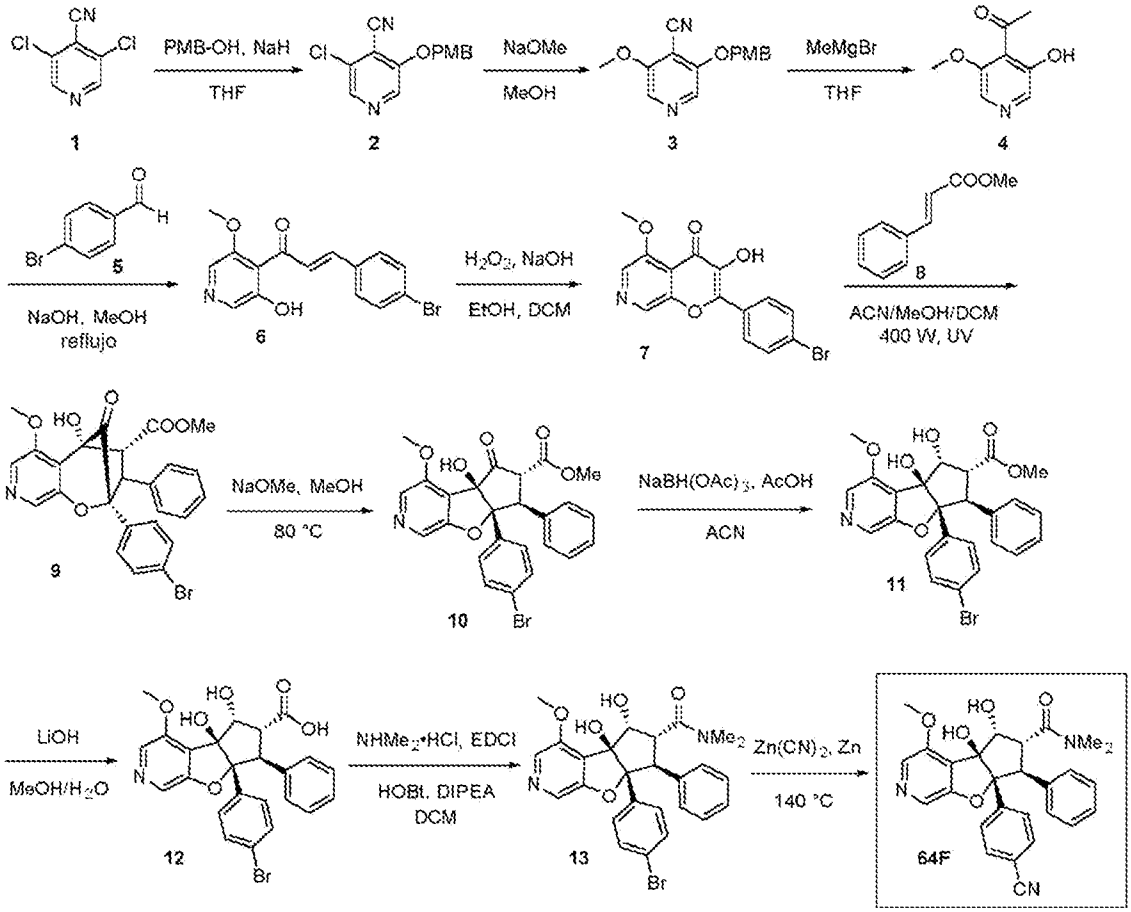
8-ilo (**3**). Rendimiento: 17.7 mg, 76%, sólido blanco.

Síntesis de *rac*-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina (Comp. Nº 63F)

En un vial secado con llama, se disolvió metanosulfonato de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilo (**3**, 17.7 mg, 0.033 mmol) en tolueno (0.5 ml). Se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (25.0 µl, 25.5 mg, 0.168 mmol) y la mezcla se agitó a 50ºC durante 45 min, y después se calentó a 65ºC. Después de otros 45 min la mezcla se calentó a 80ºC. Después de otros 45 min se añadieron otros 25 µl (25.5 mg, 0.168 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y se continuó agitando a 80ºC durante otros 15 min. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido con 30% de acetato de etilo) y posterior TLC preparativa (sílice, acetato de etilo/hexano = 1/1) dio la *rac*-(1a*S*,3*S*,3a*R*,8b*S*)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-*b*]piridina (Comp. Nº 63F) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.0 mg, 28%; MS (ESI) *m/z* 440.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (*d, J* = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 5H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 12.1, 9.3 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 14.8, 9.3, 3.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 14.8, 12.1 Hz, 1H).

Ejemplo 64

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 64F)



Síntesis de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**2**)

A una disolución de 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (**1**, 15.00 g, 87.20 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0ºC, se añadió hidruro sódico al 60% (6.90 g, 174.40 mmol) seguido de adición de (4-metoxifenil)metanol (13.20 g, 95.70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera,

se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 18.0 g, 75%; MS (ESI) *m/z* 275.16[M+1]$^+$.

Síntesis de 3-metoxi-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**3**)

A una disolución de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**2**, 14.00 g, 51.10 mmol) en metanol (160 ml), se añadió metóxido sódico (25% en metanol, 20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80ºC durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. La mezcla se inactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el 3-metoxi-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 6.3 g, 45%; MS (ESI) *m/z* 271.23[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**4**)

A una disolución de 3-metoxi-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**3**, 6.30 g, 23.30 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (69.90 ml, 209.73 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 6 M a pH ~3 y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), agua (50 ml) y se hizo básica con $NaHCO_3$ hasta pH~10. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 60% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**4**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.0 g, 51.2%; MS (ESI) *m/z* 168.17[M+1]$^+$.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**6**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**4**, 2.00 g, 11.90 mmol) en metanol (10 ml), se añadió hidróxido de sodio (1.40 g, 35.90 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (**5**, 2.19 g, 11.90 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 10 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con metanol en diclorometano al 5% (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.2 g, 76.0%; MS (ESI) *m/z* 334.14[M+1]$^+$.

Síntesis de (2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**7**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**6**, 4.60 g, 13.80 mmol) en etanol (70 ml) y diclorometano (10 ml) a 0ºC, se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (39 ml, 96.60 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (9.80 ml, 96.60 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (se observó reacción exotérmica). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la (2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**7**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.4 g, 29.2%; MS (ESI) *m/z* 348.07[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**9**)

Una disolución de (2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (7, 1.40 g, 4.04 mmol) y cinamato de metilo (**8**, 6.53 g, 10.40 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios con luz UV durante 18 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido marrón oscuro. Rendimiento: 1.80 g, bruto.

Síntesis de rac-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**10**)

El compuesto *rac*-(2*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo bruto (**9**, 1.80 g) se suspendió en metanol (25 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (15 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.4 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**11**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (3.40 g, 16.50 mmol), *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**10**, 1.40 g, 2.75 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió ácido acético (1.65 g, 27.50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**11**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.70 g, 50.0%; MS (ESI) *m/z* 512.2[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**12**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**11**, 0.70 g, 1.30 mmol) en metanol y agua (3:1, 20 ml), se añadió hidróxido de litio (0.32 g, 13.60 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**12**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.53 g, 77.3%; MS (ESI) *m/z* 498.08 [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**13**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,1*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**12**, 0.53 g, 1.00 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.49 g, 3.10 mmol), hidroxibenzotriazol (0.48 g, 3.10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.82 g, 6.30 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.43 g, 5.20 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 28 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 60-70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**13**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.38 g, 68%; MS (ESI) *m/z* 525.24[M+1]$^+$.

Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b, 5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 64F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**13**, 0.38 g, 0.73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.51 g, 4.40 mmol) y zinc en polvo (0.005 g, 0.08 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8 mg, 0.0014 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (19 mg, 0.021 mmol), se desgasificaron durante 5 min adicionales y se calentó la mezcla a 140ºC durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-metil (4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida *(rac*-Comp. Nº 64F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm]. Rendimiento: 0.169 g, 49% (mezcla racémica)

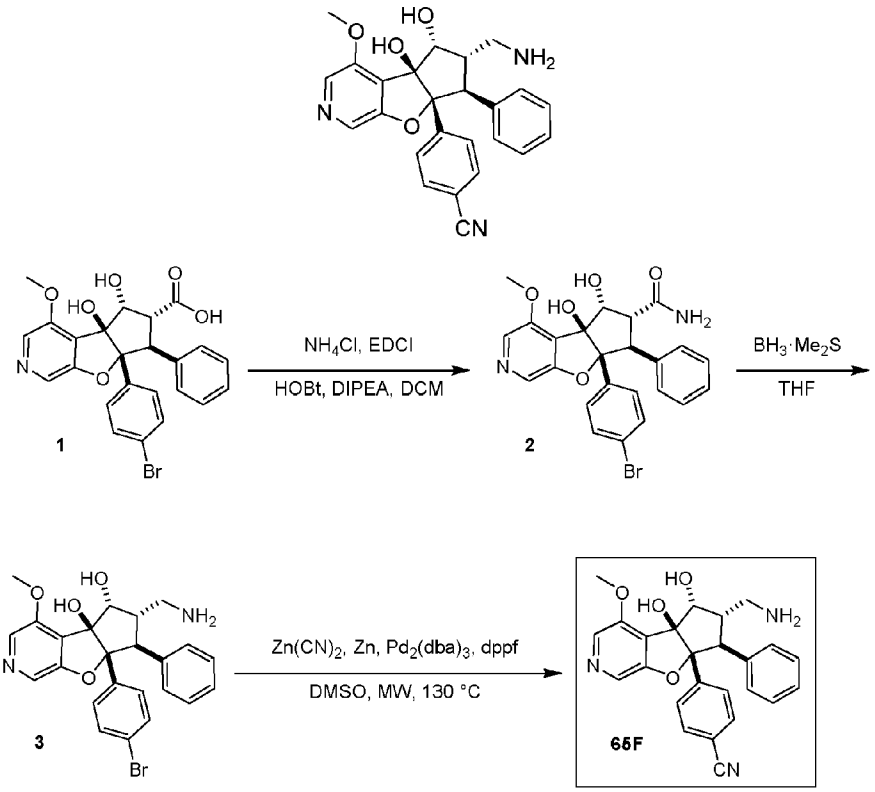
Pico 1 (31 mg), $[a]_D$ +89.6° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 7.796 min, ee >99%

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.94 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 472.43 [M+1]$^+$; Pureza: 99.32%

Pico-2 (Comp. Nº 64F, 26 mg), $[\alpha]_D$ -89.5° (c 0.1, $CHCl_3$), R_t = 10.192 min, ee >99% RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.94 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 472.43 [M+1]$^+$; Pureza: 99.04%.

Ejemplo 65

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 65F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**2**)

A una suspensión de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.50 g, 5.02 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.92 g, 10.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.95 g, 15.05 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 5 min, después se añadió cloruro amónico (322 mg, 6.02 mmol) y la mezcla se agitó a 20ºC durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (60 ml × 2). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar a residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.00 g, 80%; MS (ESI) *m/z* 497.0 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 8H), 5.69 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

A una suspensión de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2**, 2.00 g, 4.02 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 4.02 ml) a 0ºC y la mezcla se calentó a 60ºC durante 0.5 h. La mezcla se enfrió a 0ºC, se inactivó con metanol (20 ml) y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se trituró en hexano/diclorometano (10/1, 20 ml) y se separó por filtración el sólido para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.20 g, 62%; MS (ESI) *m/z* 483.1$[M+1]^+$.

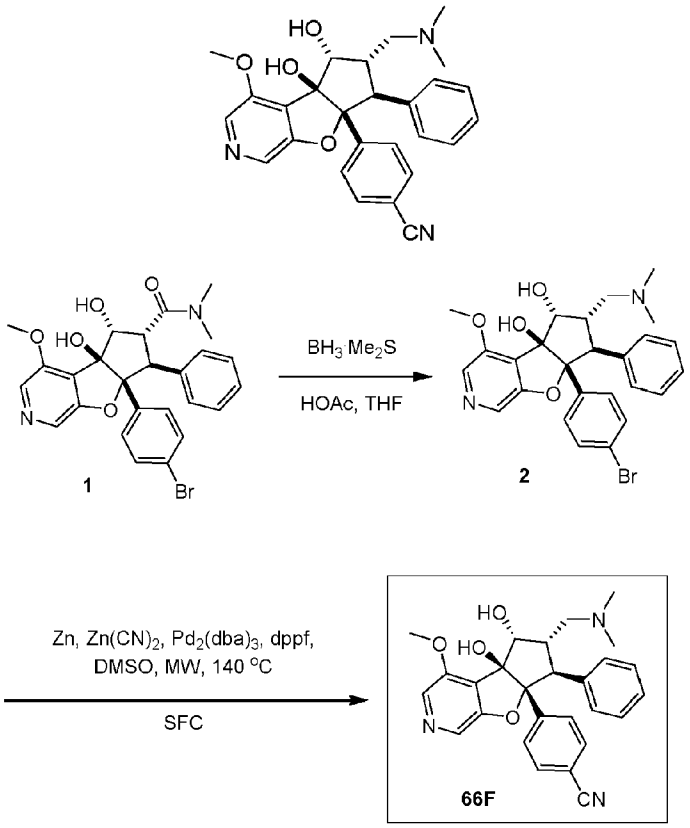
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 65F)

Una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**, 500 mg, 1.03 mmol), zinc en polvo (67 mg, 1.03 mmol), cianuro de zinc

(1.21 g, 10.34 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (95 mg, 103.4 umol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (57 mg, 103.4 umol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se agitó a 130ºC en atmósfera de nitrógeno con irradiación de microondas (10,5 kg/cm^2 (150 Psi), 40 W) durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto, que se purificó más por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 40%-70%, 10 min) para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a[1-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 65F) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 22 mg, 5%; MS (ESI) *m/z* 430.1 [M+1]$^+$; HPLC: 99.89%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H).

Ejemplo 66

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 66F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 500 mg, 0.95 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 0.95 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 25ºC durante 30 min, después la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10:1) mostró que no había material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (2 ml) a 0ºC y la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 1 h, la LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). La fase acuosa se ajustó a pH = 7 - 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 400 mg, 79%; MS (ESI) *m/z* 510.8 [M+1]$^+$.

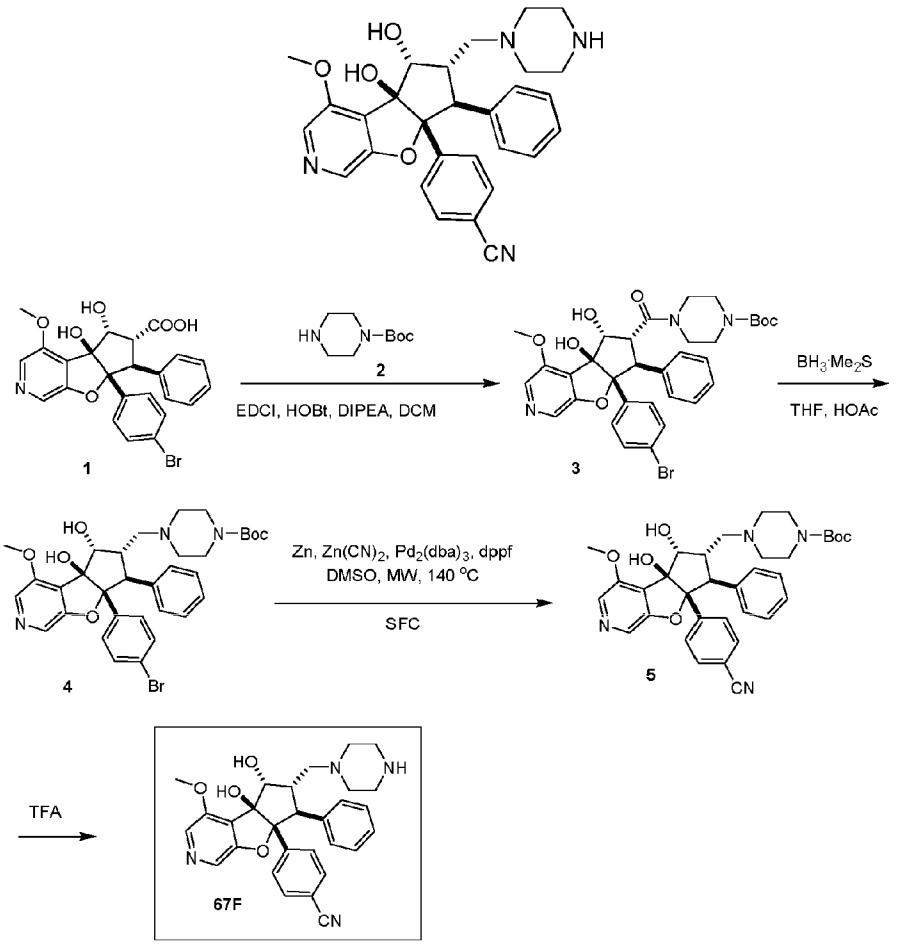
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-cjpiridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 66F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 150 mg, 0.29 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (3 ml) se añadió zinc (19 mg, 0.29 mmol), cianuro de zinc (344 mg, 2.93 mmol) a 25ºC y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16 mg, 0.29 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (17 mg, 0.029 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 W, 140ºC, 10.5 kg/cm^2 (150 psi)) durante 2 h. La LCMS mostraba el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por columna (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido marrón. Rendimiento: 120 mg, 89%. Los enantiómeros se separaron por columna de SFC: AD (250 mm × 30 mm, 10 um); fase móvil: [hidróxido amónico al 0.1%/isopropanol]; B%: 40% - 40%, 4 min: 90 min). Pico 1 (Comp. Nº 66F, 17 mg), $[\alpha]_D$ +2.988° (c 0.08, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ +20.078° (c 0.5, metanol); Rt = 3.155 min, ee > 98%; MS (ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$; HPLC: 98.46%; RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.24 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.26 - 2.23 (m, 1H); Pico 2 (21 mg); $[\alpha]_D$ -7.394° (c 0.08, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ -11.907° (c 0.5, metanol); Rt = 3.607 min, ee > 98%; MS (ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$; HPLC: 97.65%; RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, *J*= 14.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.25 - 2.21 (m, 1H).

Ejemplo 67

4-((4bS,5R,6S,7S,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 67F)



Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.20 g, 6.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (813 mg, 6.02 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.60 g, 12.04 mmol, 2.1 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. Después se añadió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (617 mg, 3.31 mmol) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y

se lavó con agua (100 ml × 3). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.00 g, 47%; MS (ESI) *m/z* 668.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**4**)

A una disolución de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**3.**, 1.00 g, 1.50 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 1.50 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 25ºC durante 30 min, después la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 2 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 ml) a 0ºC y la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 (20 ml) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 7 - 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El compuesto bruto se purificó por columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto *rac*-4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 500 mg, 49%; MS (ESI) *m/z* 654.4 $[M+1]^+$.

Síntesis de 4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**5**)

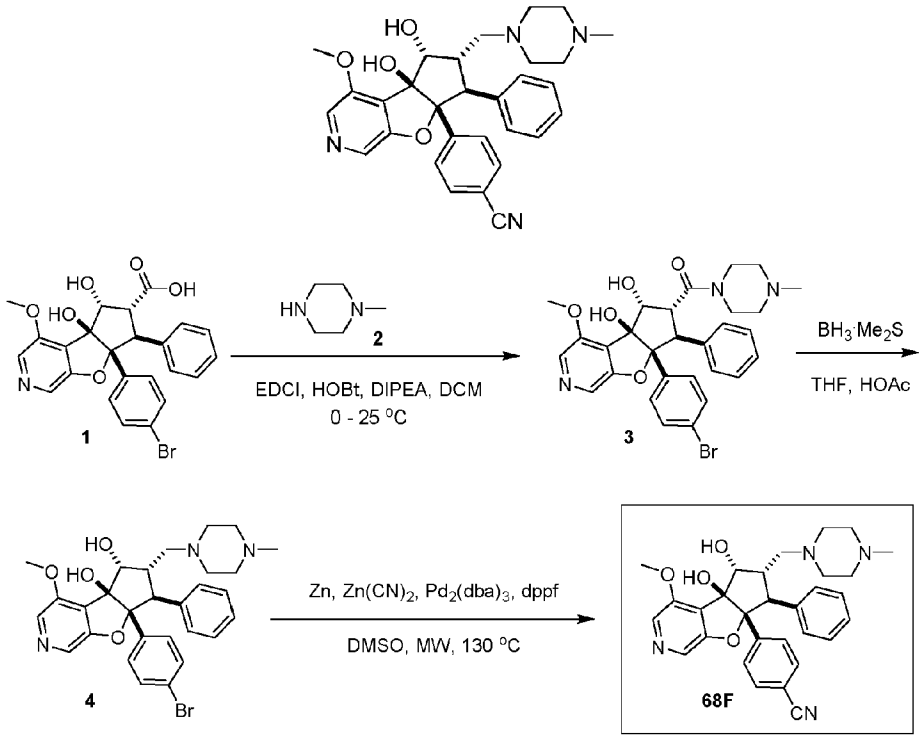
A una disolución de *rac*-4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**4**, 250 mg, 0.38 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (3 ml) se añadió zinc (25 mg, 0.38 mmol), cianuro de zinc (180 mg,1.53 mmol) a 25ºC y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (21 mg, 0.038 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (22 mg, 38.31 umol) y la mezcla se agitó en microondas (100 W, 140ºC, 10.5 kg/cm^2 (150 psi)) durante 2 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por columna (diclorometano/metanol = 50:1) para proporcionar el *rac*-4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido marrón. Rendimiento: 75 mg, bruto. Los enantiómeros se separaron por columna de SFC: OD (250 mm × 30 mm, 10 um); fase móvil: [NH_3H2O al 0.1%, metanol]; B%: 25% - 25%, 4.3 min; 200 min). Pico 1 (**5**, 16 mg), MS (ESI) *m/z* 599.3$[M+1]^+$; Pico 2 (19 mg); MS (ESI) *m/z* 599.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 67F)

A una disolución de 4-(((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**5**, 65 mg, 0.11 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (112 mg, 0.65 mmol) a 25ºC. La mezcla se agitó a 25ºC durante 1 h. La LCMS mostraba el producto deseado. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7-8 con disolución saturada de bicarbonato sódico. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 250 × 21.2 mm × 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v) - acetonitrilo]; B%: 23% - 53%,12 min) para proporcionar el producto 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 67F). Rendimiento: 20 mg, 36%. $[\alpha]_D$ -5.430° (c 0.08, $CHCl_3$); Rt = 3.515 min, ee > 99%; MS (ESI) *m/z* 499.2 $[M+1]^+$; HPLC: 97.40%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 3H), 5.74 (s ancho, 1H), 5.15 (s ancho, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.72 - 2.70 (m, 4H), 2.70 - 2.68 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m, 2H), 2.06 (dd, *J* = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 68

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7S,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 68F)



Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.50 g, 5.02 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.92 g, 10.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.03 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.95 g, 15.05 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 0.5 h. Después se añadió 1-metilpiperazina (**2**, 553 mg, 5.52 mmol, 0.61 ml). La mezcla se agitó a 20ºC durante 11.5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20:1 a 10:1) para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.60 g, 89%; MS (ESI) *m*/*z* 580.1 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.99-6.89 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 13.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**3**, 2.60 g, 4.48 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 4.48 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 0.5 h. Después la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó a 70ºC durante 1 h. La mezcla se inactivó con ácido acético (9 ml) y después se agitó a 70ºC durante 1 h. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla se lavó con éster de metilo y *t*-butilo (30 ml x 3). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.00 g, 79%; MS (ESI) *m*/*z* 566.0 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.46-2.26 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 1H).

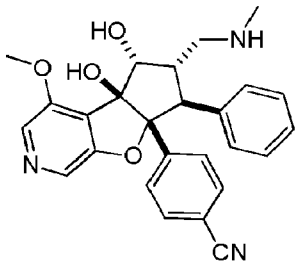
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 68F)

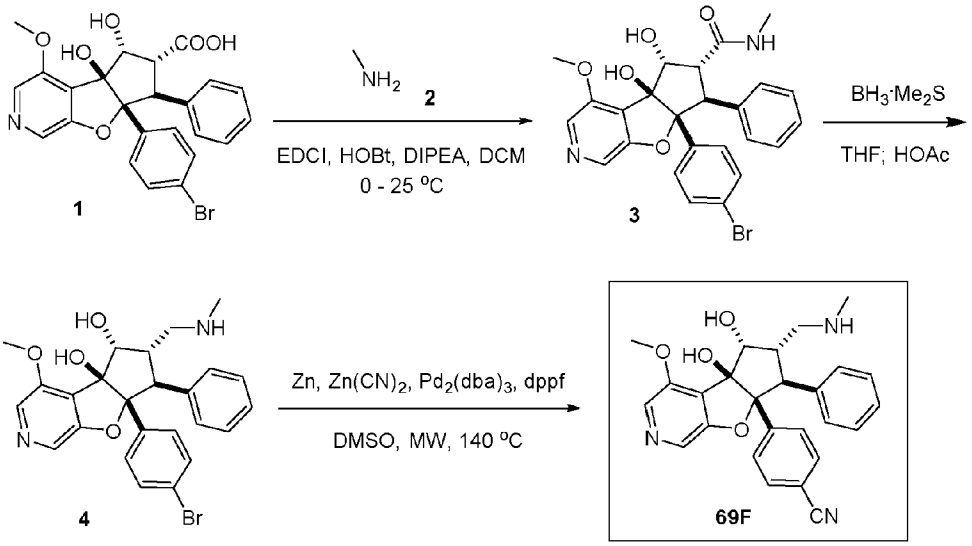
Una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 500 mg, 0.88 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (49

mg, 0.088 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (81 mg, 0.088 mmol), zinc en polvo (58 mg, 0.88 mmol), cianuro de zinc (518 mg, 4.41 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno en microondas (10.5 kg/cm^2 (150 psi), 40 W) a 130ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para dar el producto que después se purificó más por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v) - acetonitrilo]; B%: 23%-48%, 30 min, 87%min) para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 68F) como un sólido blanco. Rendimiento: 142 mg, 31%; MS (ESI) *m/z* 513.2 $[M+1]^+$; HPLC:100%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.48-2.21 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H).

Ejemplo 69

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 69F)





Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.54 g, 8.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.03 mmol) y *N*,*N*'-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.05 mmol, 2.8 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Después se añadió metanamina (453.66 mg, 4.82 mmol, 33% en metanol) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (60 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.86 g, 72% de rendimiento; MS (ESI) *m/z* 511.0 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-

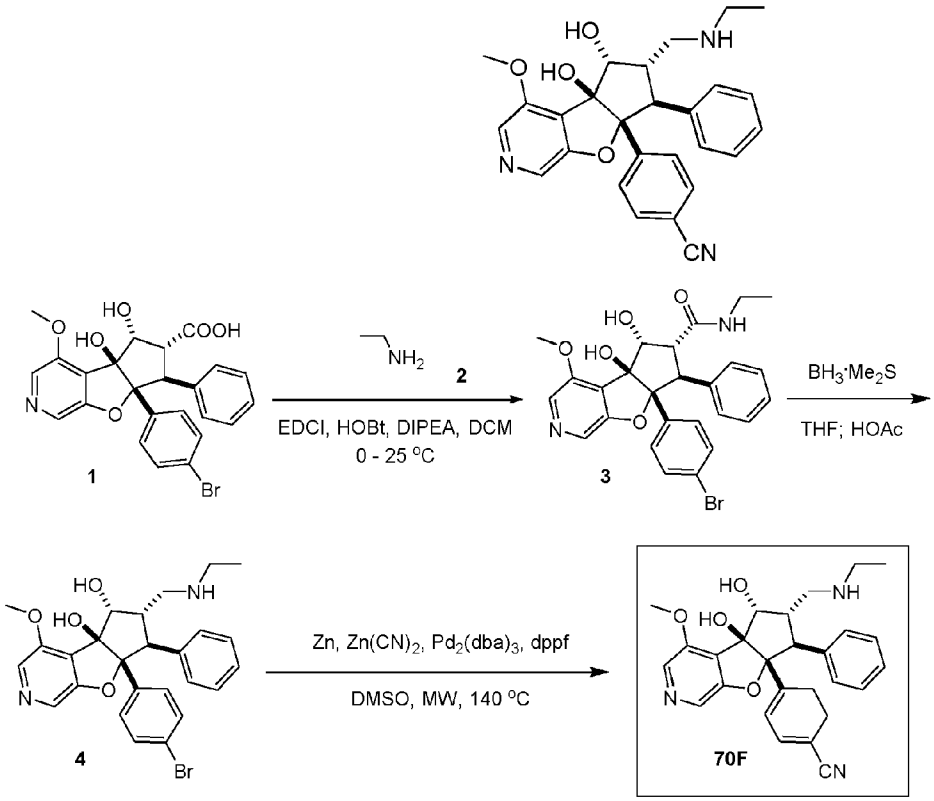
tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**, 1.86 g, 3.64 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.64 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 25ºC durante 30 min. Después la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (5 ml) a 0ºC y la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 (30 ml) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 7 - 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.45 g, 69%; MS (ESI) m/z 497.0 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 4 H), 7.03 - 7.01 (m, 3 H), 5.68 (s, 1 H), 4.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3 H), 3.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.23 - 3.17 (m, 3 H), 2.81-2.78 (m, 1 H), 2.57 - 2.53 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H).

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 69F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**, 300 mg, 0.60 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se añadió cianuro de zinc (283 mg, 2.41 mmol), zinc (79 mg, 1.21 mmol) a 25ºC y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (67 mg, 0.12 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (110 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 W, 140ºC, 10.5 kg/cm^2 (150 psi)) durante 2 h. La LCMS mostraba el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10:1), se siguió por LCMS. Después el compuesto bruto se purificó por HPLC prep. (Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v) - acetonitrilo]; B%: 37% - 62%, 30 min, 69%min) para proporcionar el producto *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 69F) como un sólido blanco. Rendimiento: 99 mg, 37%; MS (ESI) *m/z* 444.2 $[M+1]^+$; HPLC: 99.81%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01 - 6.99 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

Ejemplo 70

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-dieno-1-carbonitrilo (Comp. Nº 70F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.04 mmol, 2.8 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. Después se añadió etanamina (217 mg, 4.81 mmol) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (100 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.7 g, 78%; MS (ESI) *m/z* 525.0 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((etilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

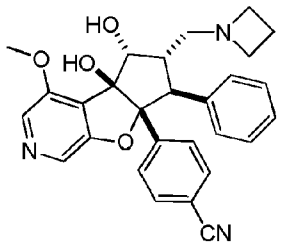
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**, 1.70 g, 3.24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.24 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 25ºC durante 30 min. Después la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (5 ml) a 0ºC y la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 (30 ml) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). La capa acuosa se ajustó a pH = 7-8 con disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((etilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.20 g, 69%; MS (ESI) *m/z* 511.0 $[M+1]^+$.

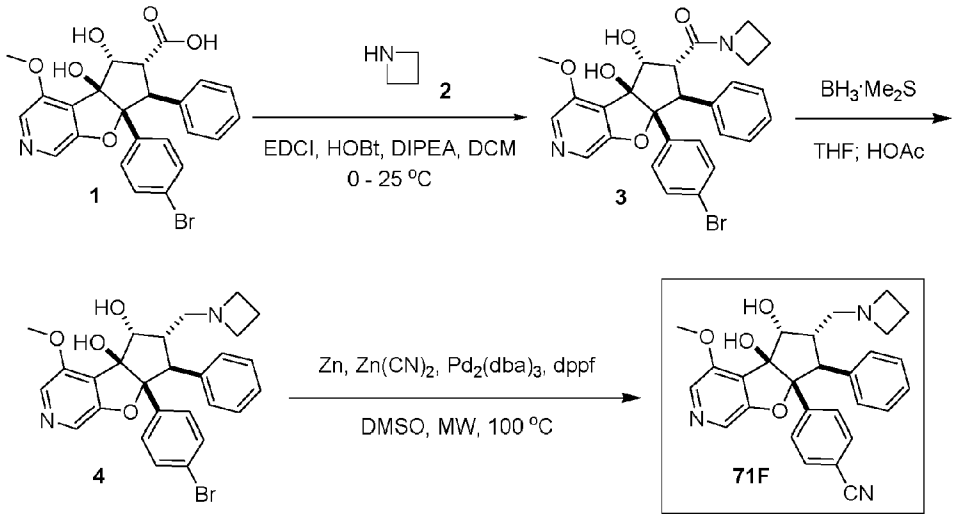
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-dieno-1-carbonitrilo (Comp. Nº 70F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((etilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**, 500 mg, 0.98 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió cianuro de zinc (459 mg, 3.91 mmol), zinc (64 mg, 0.98 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (54 mg, 0.098 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (56 mg, 0.098 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 W, 140ºC, 10.5 kg/cm^2 (150 psi)) durante 2 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10:1) para dar el compuesto bruto que se purificó más por HPLC prep. (Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v) - acetonitrilo]; B%: 37% - 62%, 30 min, 69%min) para proporcionar el producto *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-diene-1-carbonitrilo (Comp. Nº 70F) como un sólido blanco. Rendimiento: 174 mg, 38%; MS (ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$; HPLC: 97.93%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.01 - 6.88 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 71

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 71F)





Síntesis de *rac*-azetidin-1-il((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (**3**).

Una mezcla de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 3.00 g, 6.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3.25 g, 24.1 mmol), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.31 g, 12.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.56 g, 12.0 mmol, 2.1 ml) en diclorometano (40 ml) se agitó a 0ºC durante 15 min y 25ºC durante 30 min. Después se añadió azetidina (844 mg, 9.03 mmol, sal de hidrocloruro) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (40 ml x 2), salmuera (40 ml), se evaporaron a vacío para obtener el producto bruto. La cromatografía en columna (metanol/diclorometano de 0% a 5%) dio la *rac*-azetidin-1-il((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.50 g, 76%; MS(ESI+) *m/z* 537.0 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.94-6.91 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 5.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (t, *J*= 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una mezcla de *rac*-azetidin-1-il((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (**3**, 1.50 g, 2.79 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de metilo (10 M, 2.8 ml) a 0ºC durante 15 min y la mezcla se agitó a 60ºC durante 4 h. Se puede detectar el producto deseado y no material de partida por TLC. La mezcla se enfrió a 0ºC, se inactivó con ácido acético (6 ml) gota a gota y se agitó a 25ºC durante 0.5 h y a 60ºC durante 1 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en agua (40 ml), se extrajo con éter de metilo y terc-butilo (40 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 8 con bicarbonato sódico (sólido), se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (40 ml x 2), salmuera (40 ml), se evaporaron a vacío para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.30 g, 88%; MS (ESI+) *m/z* 525.1 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, *J* =8.8 Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 7.03-6.96 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 4.46 (d, *J* =3.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H).

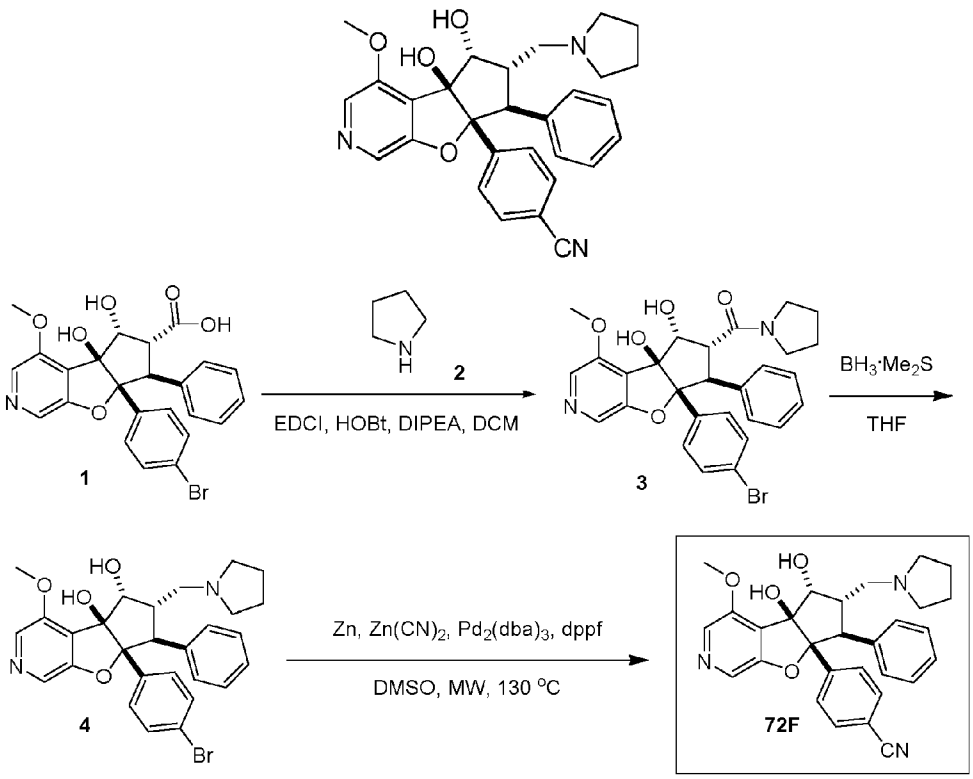
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-cjpiridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 71F)

El *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**, 300 mg, 573 umol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (64 mg, 114 umol), zinc (38 mg, 573 umol), cianuro de zinc (673 mg, 5.73 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (105 mg, 115 umol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agitaron en microondas (100ºC, 140 W) durante 2.5 h en atmósfera de nitrógeno. El producto deseado se puede detectar por LCMS. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna (metanol/diclorometano de 0% a 10%) para dar el producto bruto (100 mg como un aceite marrón). El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 250*21.2 mm*5 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 32%-62%, 12 min) y se liofilizó para dar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 71F). Rendimiento: 10 mg, 4%; MS (ESI+) *m/z* 470.2 $[M+1]^+$; HPLC: 100%; RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 *(d, J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.03-

6.99 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.66 (s ancho, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H),1.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

Ejemplo 72

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 72F)



Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**3**)

A una suspensión de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.04 mmol) a 0ºC. Después se agitó durante 1 h a 25ºC, se añadió pirrolidina (570 mg, 8.02 mmol) y la reacción se agitó a 25ºC durante 14 h. La TLC (diclorometano/metanol = 20/1) indicaba que R1 se había consumido. La suspensión de la reacción se diluyó con agua (80 ml) y diclorometano (80 ml). El producto insoluble se recogió por filtración como el producto como un sólido blanco. La suspensión se extrajo con diclorometano (30 ml x 3) y Las capas orgánicas combinadas se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para proporcionar el producto *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.2 g, 90%; MS (ESI) *m/z* 551.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

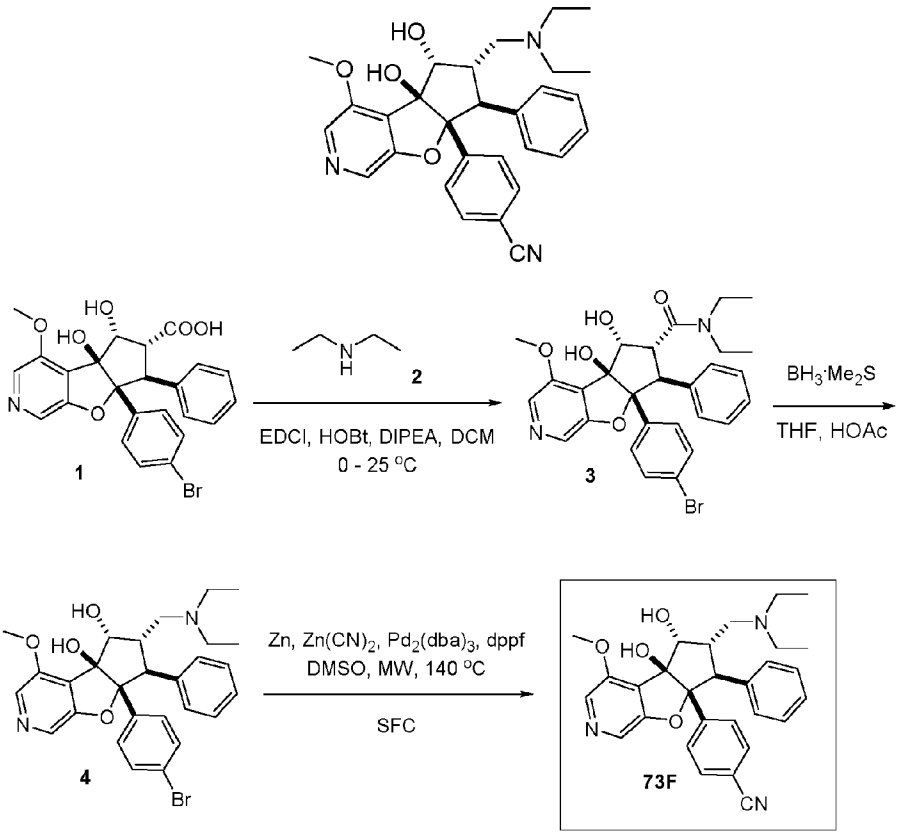
A una suspensión de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**3**, 2.20 g, 3.99 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 1.99 ml) gota a gota a 25ºC. Después de 10 min, la suspensión se calentó a 65ºC durante 3 h. La LCMS indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó por adición gota a gota de ácido acético (20 ml) a 25ºC y la disolución resultante se agitó a 65ºC durante 1 h. La disolución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml). Se extrajo con éter de metilo y *t*-butilo (20 ml x 2) y la capa acuosa resultante se neutralizó por disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH = 9. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g, 51.8%; MS (ESI) *m/z* 537.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 72F)

Una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 500 mg, 930 umol), 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno (52 mg, 93 umol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (85 mg, 93 umol), zinc en polvo (61 mg, 930 umol), cianuro de zinc (546 mg, 4.65 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno en microondas (10.5 kg/cm^2 (150 psi), 40 W) a 140ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 72F) como un sólido rosa. Rendimiento: 199 mg, 44%; MS (ESI) *m/z* 484.2 [M+1]$^+$; HPLC: 95.065%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s ancho, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15-7.03 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.10-1.88 (m, 4H).

Ejemplo 73

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 73F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*,*N*-dietil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g, 6.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (813 mg, 6.02 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.33 g, 18.06 mmol, 3.15 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Después se añadió *N*-etiletanamina (495 mg, 4.51 mmol, hidrocloruro) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 20:1) para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*,*N*-dietil-4b,5-dlhidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.00 g, 54.82% de rendimiento; MS (ESI) *m/z* 555.1 [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dietilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

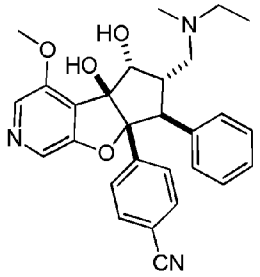
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*,*N*-dietil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-6']piridina-6-carboxamida (**3**, 1.00 g, 1.81 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 mol/l, 1.81 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a 25ºC durante 30 min. Después la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 2 h. La LCMS mostró que no había material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 ml) a 0ºC y la mezcla se calentó a reflujo a 60ºC durante 1 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 (30 ml) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). La capa acuosa se ajustó a pH = 7 - 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dietilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 620 mg, 56.35%; MS (ESI) *m/z* 539.1 $[M+1]^+$.

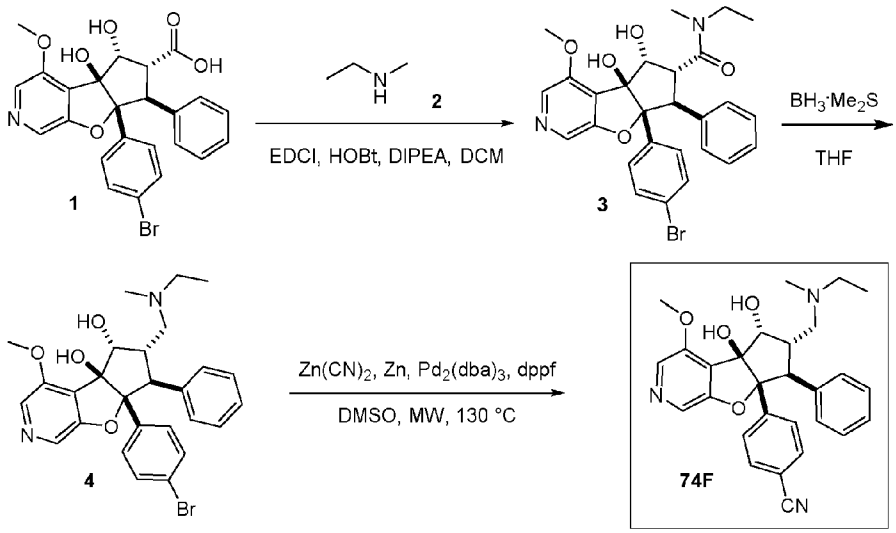
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-cjpiridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 73F)

Una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dietilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 30 mg, 55.6 umol), zinc en polvo (4 mg, 55.6 umol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5 mg, 5.56 umol), bis(difenilfosfino)ferroceno (3 mg, 5.56 umol) y cianuro de zinc (65 mg, 556 umol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 130ºC en atmósfera de nitrógeno en microondas (10.5 kg/cm^2 (150 psi), 40 W) durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto, que se separó por HPLC prep. quiral (AD - 3S_5_40_3.0 ml Columna: Chiralpak AD - 3 100 × 4.6 mm I.D, 3 um Fase móvil: 40% de etanol (0.05% de DEA) en CO_2 Caudal: 3.0 ml/min AD - 3S_4_5_40_3 ml; Columna: Chiralpak AD - 3 100 × 4.6 mm I.D, 3 um Fase móvil: iso-propanol (0.05% de DEA) en CO_2 de 5% a 40% Caudal: 3 ml/min, Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar dos enantiómeros. Los dos enantiómeros se purificaron más por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C_{18} 250 × 21.2 mm × 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v) - acetonitrilo]; B%: 41% - 71%, 12 min) para dar los dos productos puros 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 73F); Pico 1 (Comp. Nº 73, 1.1 mg), Rendimiento: 4.07%; $[\alpha]_D$ -13.228° (c 0.08, $CHCl_3$), R_t = 0.562 min, ee =100%; MS (ESI) *m/z* 486.2 $[M+1]^+$; HPLC: 99.90%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.20 -3.16 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); Pico 2 (Comp. Nº 73, 2.2 mg), Rendimiento: 8.15%; $[\alpha]_D$ +10.096° (c 0.08, $CHCl_3$), +3.039° (c 0.08, metanol), R_t = 1.317 min, ee = 99.72%; MS (ESI) *m/z* 486.2 $[M+1]^+$; HPLC: 100%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo 74

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7S,7a*R*)-6-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 74F)





Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una mezcla de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5[*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 3.00 g, 6.02 mmol) en diclorometano (45 ml) se añadió hidrocloruro 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.31 g, 12.04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.63 g, 12.04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.33 g, 18.06 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 10 min, después se añadió *N*-metiletanamina (427 mg, 7.22 mmol) y la mezcla se agitó a 20ºC durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml × 2). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.70 g, 83.15%; MS (ESI) *m/z* 539.0 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 4H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.89-6.57 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((etil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6, 7, 7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7S,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**, 2.70 g, 5.01 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 5.0 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min, después se calentó a reflujo a 65ºC durante 2 h. La TLC (diclorometano:metanol = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó con ácido acético (10 ml). Después la mezcla se agitó a 25ºC durante 10 min y se calentó a 60ºC durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (80 ml), se lavó con éter de metilo y butilo terciario (40 ml x 2). Se ajustó el pH de la fase acuosa a 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((etil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.20 g, 61%; MS (ESI) *m/z:* 527.0 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 4H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

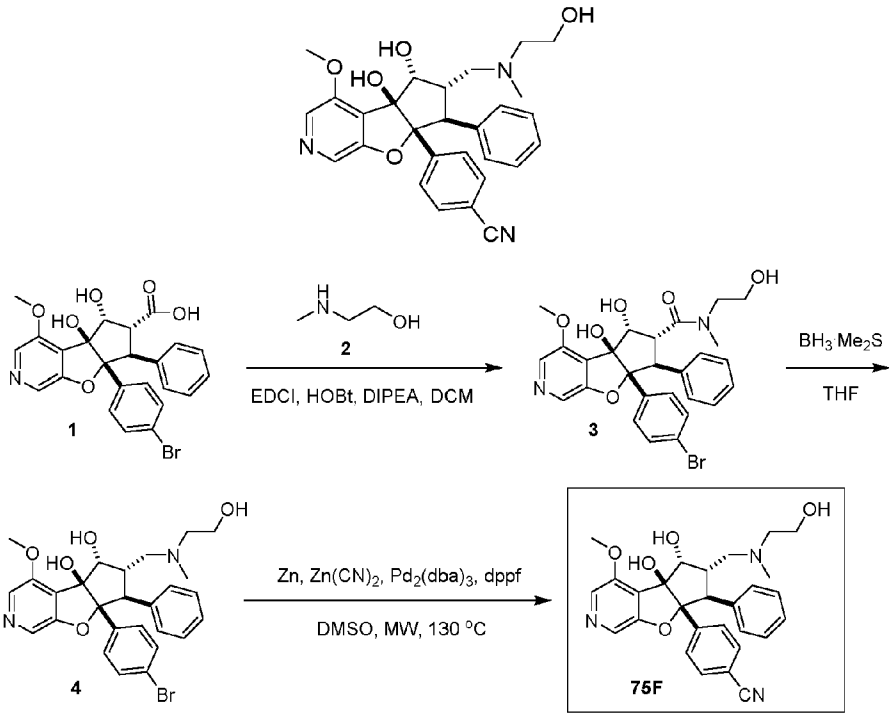
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 74F)

Una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((etil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 500 mg, 951.6 umol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (87 mg, 95.16 umol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (53 mg, 95.16 umol), zinc (62 mg, 951.6 umol), cianuro de zinc (447 mg, 3.81 mmol) se llevó a un tubo de microondas en dimetilsulfóxido (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25ºC. Después de la adición, el tubo sellado se calentó a 130ºC durante 2 h en microondas (40 W, 20 bar). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice en columna (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto bruto, que se purificó por trituración en metanol (5 ml) para dar el producto puro *rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6*-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-

il)benzonitrilo (Comp. Nº 74F) como un sólido blanco. Rendimiento: 138 mg, 30.5%; MS (ESI) *m/z* 472.2 $[M+1]^+$; HPLC: 99.23%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J i*= 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.17 (s ancho, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.11 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 75

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 75F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una suspensión de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5[*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió hidrocloruro 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.04 mmol) a 0ºC. Después se agitó durante 1 h a 25ºC, se añadió 2-(metilamino)etanol (602 mg, 8.02 mmol) y la reacción se agitó a 25ºC durante 14 h. La TLC (diclorometano/metanol = 20/1) indicaba que el material de partida se había consumido. La suspensión de la reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo. El residuo combinado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.5 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 555.0 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

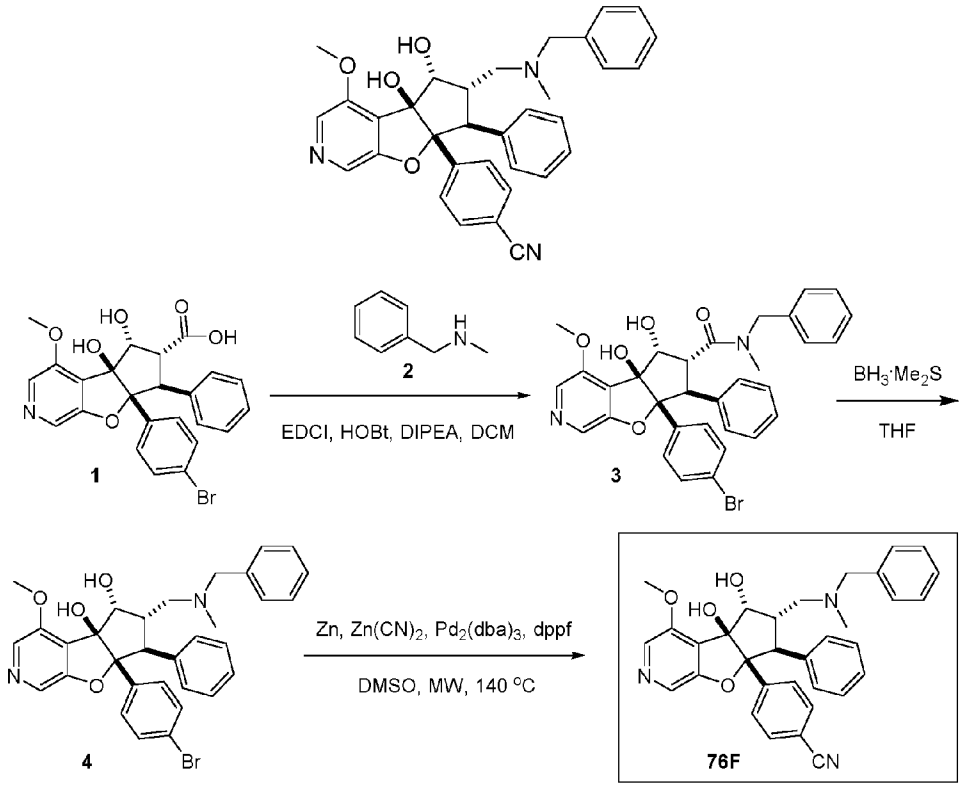
A una suspensión de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**, 2.00 g, 3.60 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 1.80 ml) gota a gota a 25ºC. Después de 10 min, la suspensión se calentó a 65ºC durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10/1) indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó por adición de ácido acético (20 ml) a 25ºC gota a gota y después la solución se agitó a 65ºC durante 1 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (40 ml) y después se neutralizó mediante disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH = 9. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.8 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 541.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil) (metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 75F)

Una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**, 450 mg, 831 umol), cianuro de zinc (390 mg, 3.32 mmol), zinc (54 mg, 831 umol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (76 mg, 83 umol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (46 mg, 83 umol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 130ºC durante 1.5 h en atmósfera de nitrógeno con irradiación de microondas. La reacción se llevó a cabo en 2 lotes en paralelo y se hizo el tratamiento juntos. La LCMS indicaba que la reacción se había completado y el producto deseado era el pico principal. La mezcla de reacción se vertió sobre gel de sílice en un columna y se eluyó con diclorometano ~ diclorometano/metanol = 10/1 (amoniaco al 0.1%) para dar el producto bruto que se purificó más por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 33%-63%,10 min) para proporcionar el producto bruto *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 75F) como un sólido blanco. Rendimiento: 205 mg, 25%; MS (ESI) *m/z* 541.1 $[M+1]^+$; HPLC: 99.08%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.06 (s ancho, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.88 (s,3H), 3.80 (s, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 4H), 2.14 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H).

Ejemplo 76

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 76F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**,2.5 g, 5.02 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió hidrocloruro de carbodiimida (1.92 g, 10.04 mmol), hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.04 mmol) y diisopropiletilamina (2.60 g, 20.08 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Después se añadió 1-feniletanamina (607.9 mg, 5.02 mmol) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La LCMS mostró que se detectaba el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (100 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)- N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.76 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 601.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencil(metil)amino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

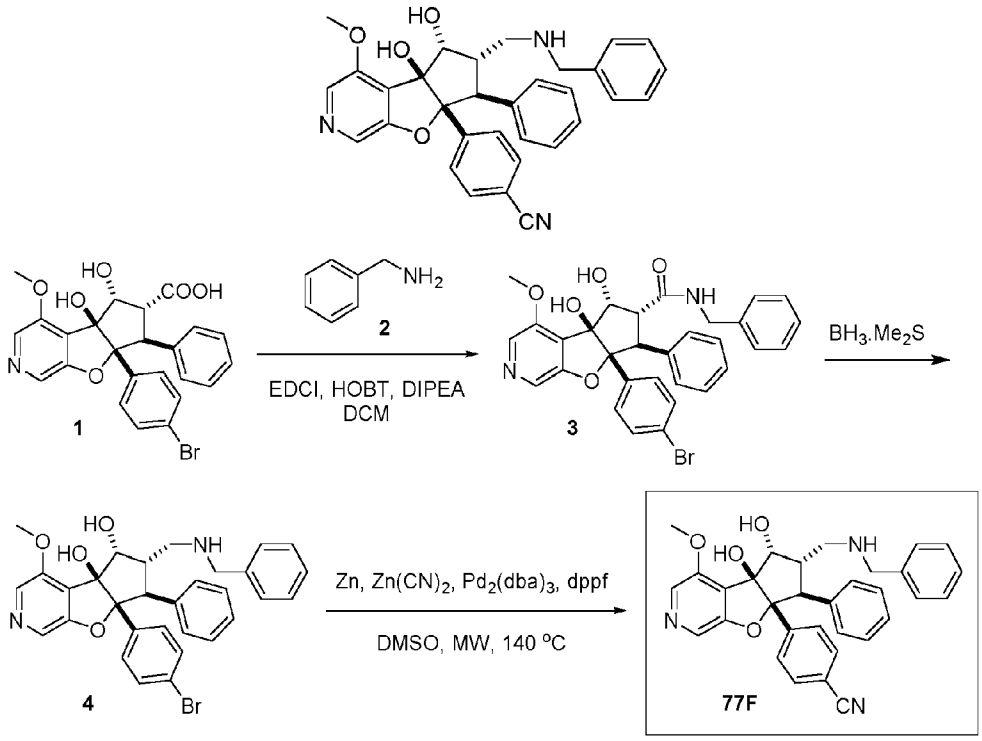
A una suspensión de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**, 2.70 g, 4.49 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.59 ml) a 25ºC. Después de 10 min, la suspensión se calentó a 65ºC durante 1 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10/1) indicaba que la reacción se había completado. La reacción se inactivó por adición gota a gota de ácido acético (20 ml) a 25ºC y después la solución se agitó a 65ºC durante 1 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (60 ml). La suspensión se hizo básica con carbonato sódico sólido a pH = 10. La mezcla se extrajo con diclorometano (60 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencil(metil)amino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol bruto (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.30 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 587.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 76F)

Una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencil(metil)amino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 1.0 g, 1.70 mmol), cianuro de zinc (800 mg, 6.81 mmol), zinc (111 mg, 1.70 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (156 mg, 0.17 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (94 mg, 0.17 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se agitó a 140ºC durante 1.5 h en atmósfera de nitrógeno con irradiación de microondas (140ºC, 1.5 h, 20 bar). La reacción se llevó a cabo en 2 lotes en paralelo y se hizo el tratamiento juntos. La LCMS indicaba que el producto deseado era el pico principal. La mezcla de reacción se vertió sobre gel de sílice en una columna y se eluyó con diclorometano ~ diclorometano /metanol = 10/1 (amoniaco al 0.5%) para dar el producto bruto que se purificó de nuevo por HPLC prep.(columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10u m; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 45%-70%, 26 MIN; 83%min) para proporcionar el producto *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo puro (Comp. Nº 76F) como un sólido blanco. Rendimiento: 270 mg, 15%; MS (ESI) *m/z* 534.2 $[M+1]^+$; HPLC: 99.79%;. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 7H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.91 (s,3H), 3.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 4H).

Ejemplo 77

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 77F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**,2.50 g, 5.02 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.92 g, 10.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.95 g, 15.05 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 0.5 h. Después se añadió fenilmetanamina (645.47 mg, 6.02 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 11.5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para proporcionar la *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6, 7, 7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.10 g, 71.21%; MS (ESI) *m/z* 587.0 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.15-6.98 (m, 9H), 5.72 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 15.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 15.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 14.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencilamino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

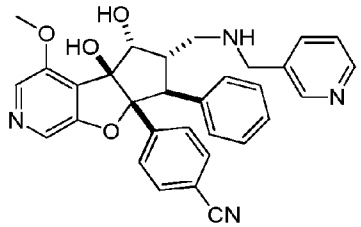
A una disolución de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**, 2.10 g, 3.57 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.57 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 0.5 h. Después la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó a 70ºC durante 1 h. La mezcla se inactivó con ácido acético (9 ml) y después se agitó a 70ºC durante 1 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se lavó con éter de metilo y *t*-butilo (30 ml x 3). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7aR)-6-((bencilamino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.00 g, 48.78%; MS (ESI) *m/z* 573.1 $[M+1]^+$.

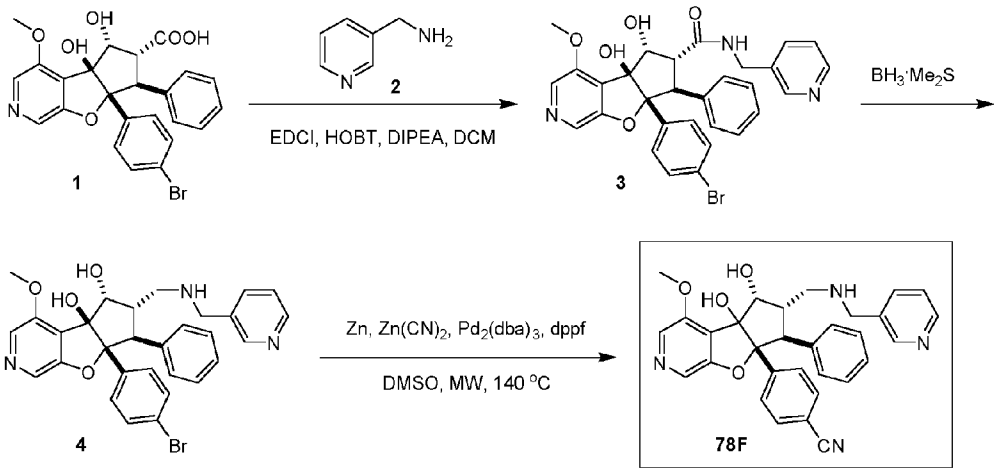
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((bencilamino)metil)-4b, 5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 77F)

Una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7aR)-6-((bencilamino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 500 mg, 872 umol), 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno (48 mg, 87 umol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (80 mg, 87 umol), zinc en polvo (57 mg, 872 umol), cianuro de zinc (512 mg, 4.36 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno en microondas (10.5 kg/cm^2 (150 psi), 40 W) a 130ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100:1 a 10:1) para dar el producto, que se purificó más por HPLC prep.(columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (hidróxido amónico al 0.05% v/v) - acetonitrilo]; B%: 40%-65%, 26 min; 73%min) para proporcionar el rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 77F) como un sólido gris. Rendimiento: 205 mg, 45.25%; MS (ESI) *m/z* 520.5 $[M+1]^+$; HPLC: 99.69%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.07-6.92 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 5.41 (s ancho, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H),3.22-3.12 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

Ejemplo 78

Rac-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 78F)





Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una suspensión de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 5.00 g, 10.03 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3.85 g, 20.06 mmol), hidroxibenzotriazol (2.71 g, 20.06 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5.19 g, 40.12 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 30ºC durante 30 min, después se añadió 3-piridilmetanamina (1.08 g, 10.03 mmol) a 30ºC y la mezcla se agitó a 30ºC durante 16 h. La solución se vertió en agua (50 ml) y se filtró. La torta de filtración se lavó con diclorometano (20 ml x 3) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró con una solución mezcla de diclorometano:metanol= 10:1 (30 ml) para dar la *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.50 g, 73%; MS (ESI) m/z 588.0 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.08-6.97 (m, 7H), 5.71 (s, 1H), 5.21(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 4.4 Hz 1H), 4.41 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.88(s, 3H).

Síntesis de rac-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

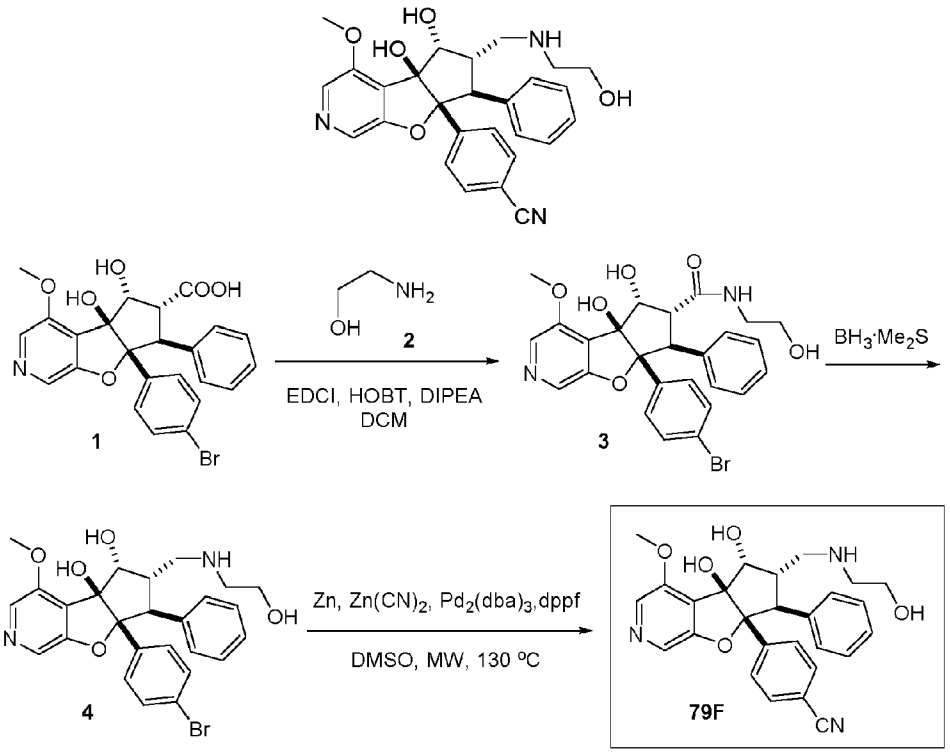
A una disolución de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**, 4.50 g, 7.65 mmol) en tetrahidrofurano se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.64 ml) a 0ºC. La solución se agitó a 60ºC durante 1 h, después se inactivó con ácido acético (3 ml) a 0ºC y después se calentó a 60ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH= 7-8 con disolución saturada de bicarbonato sódico a 0ºC y después se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.50g, 99%; MS (ESI) *m/z* 576.0 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 78F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 1.30 g, 2.26 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió cianuro de zinc (1.06 g, 9.04 mmol), zinc (296 mg, 4.52 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (251 mg, 452.0 umol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (414 mg, 452.0 umol) en atmósfera de N_2. El tubo sellado se calentó a 130ºC durante 3 h con microondas (40 W, 20 bar). La disolución de la reacción se filtró. El filtrado se purificó por columna (diclorometano:metanol = 50:1) para proporcionar el producto bruto. el producto bruto se purificó más por HPLC prep. para proporcionar el *rac-4*-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 78F) como un sólido blanco. Rendimiento: 287 mg, 24.3%; MS (ESI) *m/z* 521.2 $[M+1]^+$; HPLC: 97.52%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.41 *(d, J* = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.34 (s ancho, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H).

Ejemplo 79

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 79F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una suspensión de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**,2.43 g, 4.88 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.87 g, 9.75 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.32 g, 9.75 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.15 g, 24.38 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0ºC. Después de 10 min, se añadió 2-aminoetanol (358 mg, 5.86 mmol) y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml x 2). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol=50:1 a 10:1) para proporcionar la *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.40 g, 52.78%; MS (ESI) *m/z* 543.0 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (*t, J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98 (m, 7H), 5.67 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.34 *(d, J* = 14.0 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

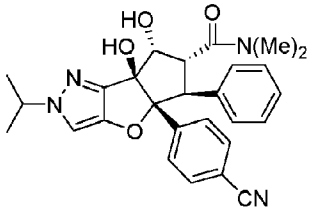
A una disolución de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (3,1.40 g, 2.59 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 2.6 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos y después a temperatura de reflujo a 65ºC durante 2 h. La TLC (diclorometano:metanol = 10: 1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó con ácido acético (10 ml). Después la mezcla se agitó a 25ºC durante 10 minutos y se calentó a 60ºC durante 1 hora. Los disolventes se separaron a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (80 ml), se extrajo con éter de metilo y butilo terciario (40 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH 8 con disolución saturada de bicarbonato sódico, y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 794 mg, 56.96%; MS (ESI) *m/z:* 529.1 $[M+1]^+$.

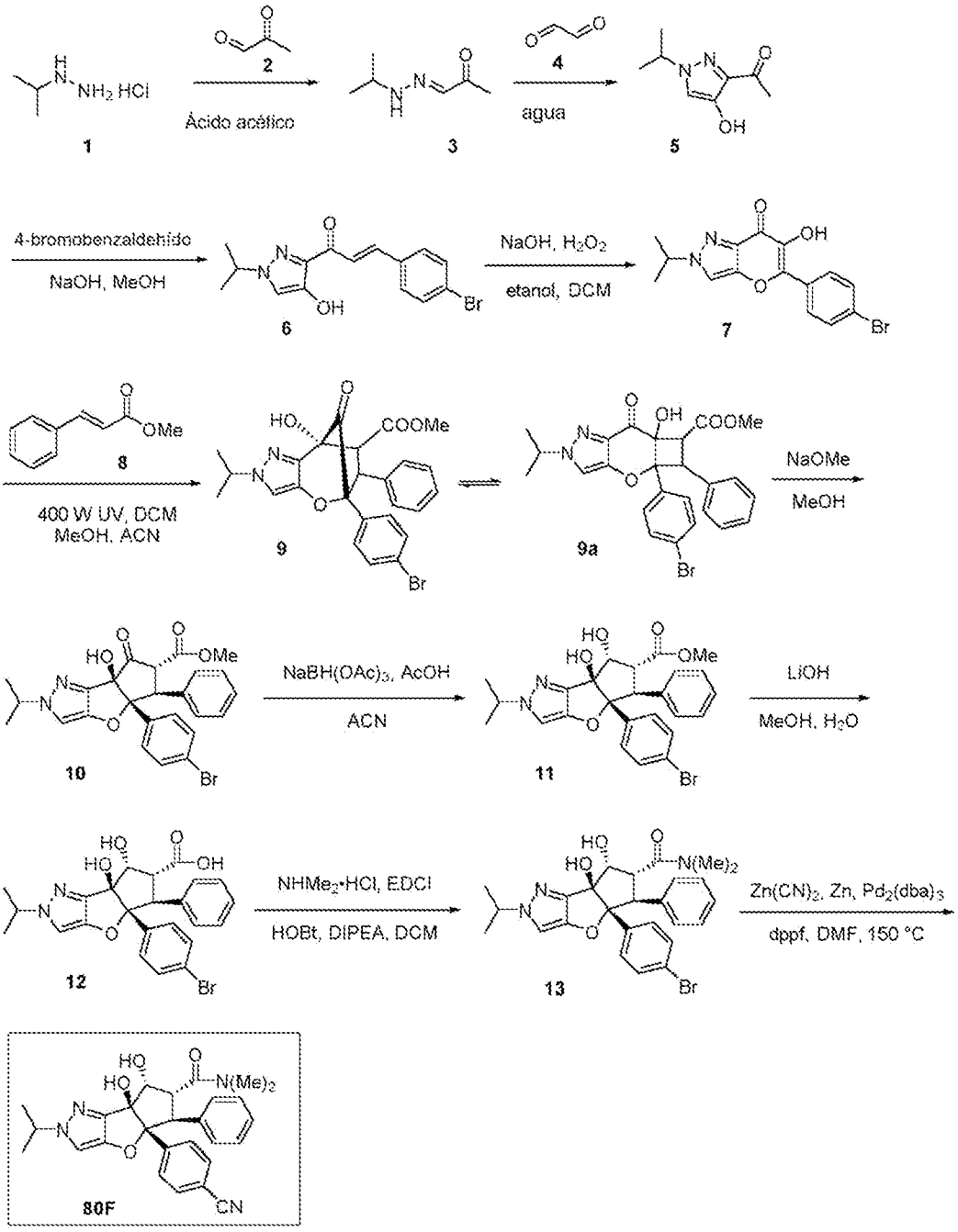
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 79F)

Una mezcla de *rac*-(4bS,5F,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 400 mg, 758.4 umol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (105 mg, 113.8 umol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (63 mg, 113.8 umol), zinc (50 mg, 758.4 umol), cianuro de zinc (356 mg, 192.6 mmol) se llevaron a un tubo de microondas en DMSO (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25ºC. Después de la adición, el tubo sellado se calentó a 135ºC durante 2.5 h con microondas (40 W, 20 bar). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto bruto, que se purificó por trituración con metanol (5 ml) para dar el producto *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo puro (Comp. Nº 79F) como un sólido blanco. Rendimiento: 76 mg, 20.97%; MS (ESI) *m/z* 474.2 $[M+1]^+$; HPLC: 99.19%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H).

Ejemplo 80

Rac-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 80F)





Síntesis de (*E*)-1-(2-isopropilhidrazono)propan-2-ona (**3**)

A una disolución de hidrocloruro de isopropilhidrazina (**1**, 19.5 g, 177 mmol) en ácido acético (21.2 ml), se añadió 2-oxopropanal (**2**, 10.2 g, 141 mmol) a 0ºC. La reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la (*E*)-1-(2-isopropilhidrazono)propan-2-ona (**3**) como un sólido naranja. Rendimiento: 13.0 g, 57%; MS (ESI) *m/z* mala ionización.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**5**)

A una disolución de *(E)*-1-(2-isopropilhidrazono)propan-2-ona (**3**, 13.1 g, 102 mmol) en agua, se añadió oxalaldehído (**4**, 5.93 g, 102 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (nº de malla 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**5**) como un líquido amarillo pálido. Rendimiento: 3.5 g, 20%; MS (ESI) *m/z* 169 $[M+1]^+$.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**)

A una disolución de 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**5**, 3.5 g, 20.8 mmol) en metanol (17.5 ml), se añadió hidróxido de sodio (2.5 g, 62.5 mmol) a temperatura ambiente seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (3.8 g, 20.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 30 min. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.5 g, 93%; MS (ESI) *m/z* 333 [M-1]$^-$.

Síntesis 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-isopropilpirano[3,2-c]pirazol-7(2*H*)-ona (**7**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**6**, 5.0 g, 14.97 mmol) en etanol (50 ml) y diclorometano (50 ml), se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (41 ml, 104.3 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (11.8 ml, 104.3 mmol, 30%) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7 y el diclorometano se separó por destilación. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-isopropilpirano [3,2-*c*]pirazol-7(2*H*)-ona (**7**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.50 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 347.24[M-I]$^-$.

Síntesis de *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-isopropil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (**9 y 9a**)

Una disolución de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-isopropilpirano [3,2-*c*]pirazol-7(2*H*)-ona (7,4.1 g, 11.78 mmol) y cinamato de metilo (**8**, 19.0 g, 117.8 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 12 h a 400 vatios con luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-isopropil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-*c*]pirazol-7-carboxilato de metilo (**9 y 9a**). Rendimiento: 4.0 g, bruto.

Síntesis de rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-isopropil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**10**)

El compuesto bruto *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-isopropil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-*c*]pirazol-7-carboxilato de metilo (**9a**, 4.0 g) se suspendió en metanol (100 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 40 ml) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida, la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-isopropil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**10**). Rendimiento: 4.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**11**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (10.0 g, 47.05 mmol), *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-isopropil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (10, 4.0 g, 7.84 mmol) en acetonitrilo (40 ml), se añadió ácido acético (4.7 ml, 78.4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**11**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.0 g, 25%; MS (ESI) *m/z* 511.51[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxílico (**12**)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**11,** 1.0 g, 2.0 mmol) en metanol:agua (3:1, 16 ml), se añadió hidróxido de litio (0.964 g, 40.16 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el metanol se separó por destilación, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxílico (**12**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.9 g, 93%; MS (ESI) *m/z* 497.23 [M-1]$^-$.

Síntesis de rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (**13**)

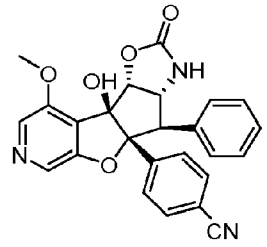
A una disolución de ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxílico (**12**, 0.9 g, 1.807 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.0 g, 5.42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.732 g, 9.03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.9 ml, 10.85 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.734 g, 9.03 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 15% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (**13**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g, 63%; MS (ESI) *m/z* 526.36[M+1]$^+$.

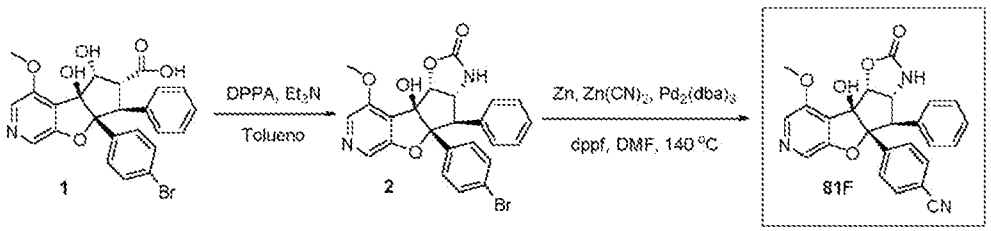
Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 80F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (**13**, 0.4 g, 0.16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.267 g, 2.28 mmol) y zinc (0.006 g , 0.09 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.009 g, 0.015 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.021 g, 0.022 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. El compuesto se volvió a purificar por HPLC inversa. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 80F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.100 g, 28%. MS (ESI) *m/z* 473.48[M+1]$^+$; UPLC: 99.74%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 *(d, J*= 8.4 Hz, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.63 (s ancho, 1H), 4.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 7.3 Hz, 13.3 Hz 1H), 3.21 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.44-1.41 (m, 6H).

Ejemplo 81

4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 81F)





Síntesis de *rac*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.500 g, 1.00 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadieron tamices moleculares (0.125 g), difenilfosforilazida (0.36 g, 1.30 mmol) y trietilamina (0.152 g, 1.50 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de

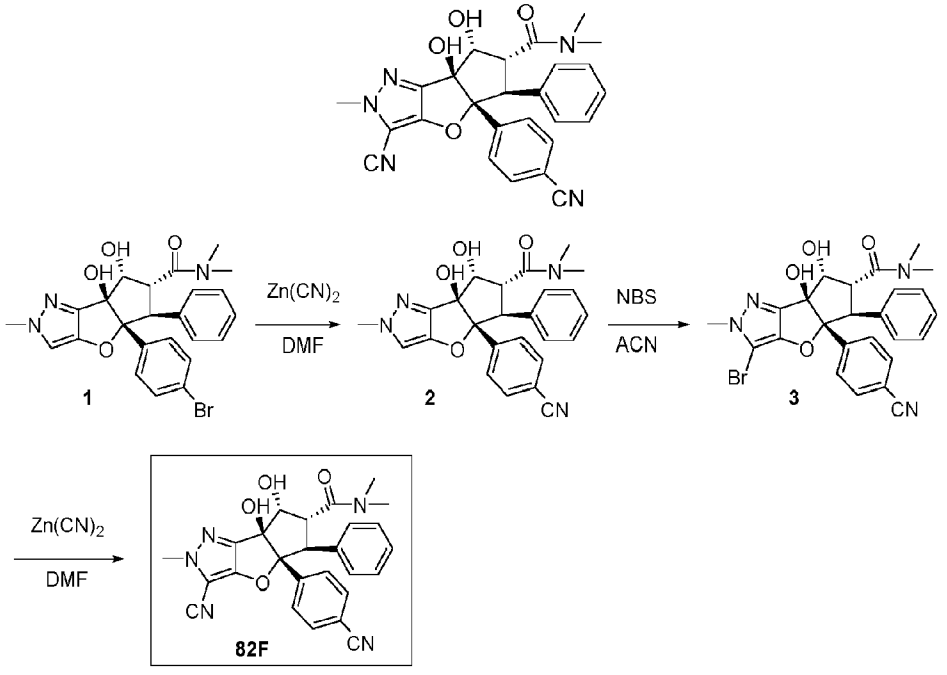
sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.450 g, 90%; MS (ESI) *m/z* 493.23 $[M-1]^-$.

Síntesis de 4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4a*H*-oxazolo[4",5":4'5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 81F)

A una disolución de *rac*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (**2**,0.45 g, 0.910 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.64 g, 5.46 mmol) y zinc en polvo (0.007 g , 0.109 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.010 g, 0.0182 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.025g, 0.0273 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-4% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-9b-hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4a*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.165 g, 41% (racémico) *m/z* 442.15 $[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 x 250 mm, 5µ)]. n-Hexano/Etanol=40/60 (v/v). Pico 1 (Comp. Nº 81F, 85 mg), $[\alpha]_D$ -54.7° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 4.510 min, ee : 99.28%, MS (ESI); *m/z* 442.15 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.31(d, *J* = 8.44 Hz, 2H) ,7.14-7.10 (m, 3H) ,7.00-6.98 (m, 2H), 6.12(s, 1H), 5.43(d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 4.99(t, *J* =9.74 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.50(d, *J* = 10.88 Hz, 1H). Pico 2 (72 mg), $[\alpha]_D$ +69.6° (c 0.398, $CHCl_3$), R_t = 8.676 min, ee: 99.68%; MS (ESI) *m/z* 442.15 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.44 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (d, *J* =8.36 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 9.74Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (d, *J* =10.84 Hz, 1H).

Ejemplo 82

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 82F)



Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7R,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**2**)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**1,** 0.30 g, 0.603 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.423 g, 0.362 mmol) y zinc en polvo (0.0047g, 0.0724 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0068 g, 0.0120 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0165 g, 0.0181 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 8 h. Después de completarse, la masa

de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7R,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N,N*,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.180 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 445.42[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-bromo-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**3**)

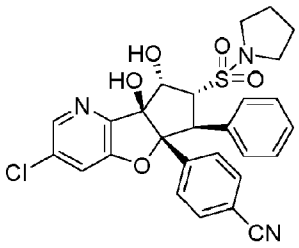
A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida, (**2**, 0.170 g, 0.382 mmol) en acetonitrilo (6 ml), se añadió *N*-bromosuccinimida (0.081g, 0.458 mmol). La masa de reacción se agitó durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-4% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-bromo-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7, 7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.10 g, 50%; MS (ESI) *m/z* 523.14 [M+1]$^+$.

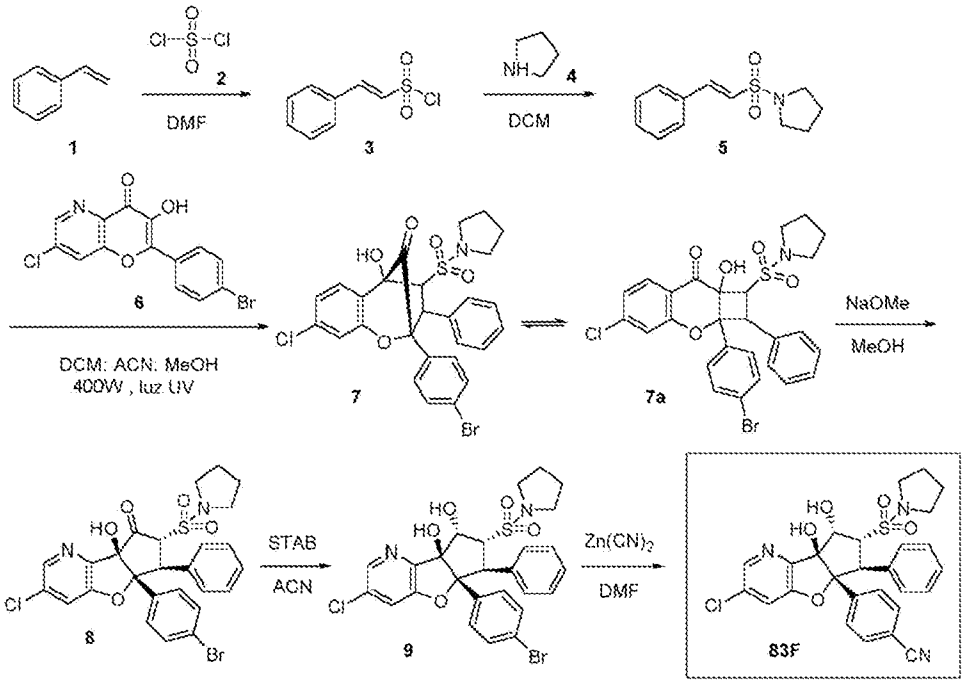
Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 82F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-bromo-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (**3**,0.10 g, 0.191 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.134 g, 1.14 mmol) y zinc en polvo (0.00149 g , 0.0229 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0021 g, 0.00383 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.005g, 0.00574 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 7 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 82F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.007 g, 7%; MS (ESI) *m/z* 470.24 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J*=7.64 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.83 (d, *J*=7.12 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.69 (s ancho, 1H), 4.81 (d, *J*=7.04 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=13.28 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 83

4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 83F)





Síntesis de cloruro de (*E*)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**3**)

Se añadió gota a gota dicloruro de sulfurilo (2, 77.70 ml, 960.1 mmol) a dimetilformamida anhidra (80 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió estireno (**1**, 50.0 g, 478.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 2 h. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (1000 ml), el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el cloruro de (E)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**3**) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 60.0 g bruto.

Síntesis de (*E*)-1-(estirilsulfonil)pirrolidina (**5**)

A una disolución de pirrolidina (**4**, 23.2 g, 326.6 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0ºC, se añadieron gota a gota trietilamina (113.6 ml, 816.8 mmol) y una disolución de cloruro de (E)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**3** 55.0 g, 272.2 mmol) en diclorometano a lo largo de un periodo de 15 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la (E)-1-(estirilsulfonil)pirrolidina (**5**) como un sólido marrón. Rendimiento: 37.0 g, 64.0%; MS (ESI) *m/z* 238.19 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[b]oxepin-10-ona (**7**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**6**, 4.0 g, 11.4 mmol) y (E)-1-(estirilsulfonil)pirrolidina (**5**, 27.0 g, 113.4 mmol) en diclorometano (150 ml), acetonitrilo (150 ml) y metanol (150 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 72 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[*b*]oxepin-10-ona (**7**) como un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 4.2 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 587.08[M-1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(*5aR,6S,7R,8aR*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**8**)

El compuesto *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[*b*]oxepin-10-ona bruto (**7**, 4.0 g, 6.8 mmol) se suspendió en metanol (100 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (20 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. La mezcla bruta se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona **(8)** como un sólido marrón. Rendimiento: 4.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**9**)

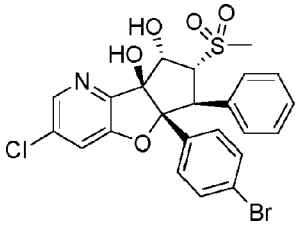
A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (8.65 g, 40.8 mmol), *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**8**, 4.0 g, 6.80 mmol) en acetonitrilo (80 ml), se añadió ácido acético (4.08 ml, 68.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 1-5% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.4 g, 10.0%; MS (ESI) *m/z* 591.27 $[M+1]^+$.

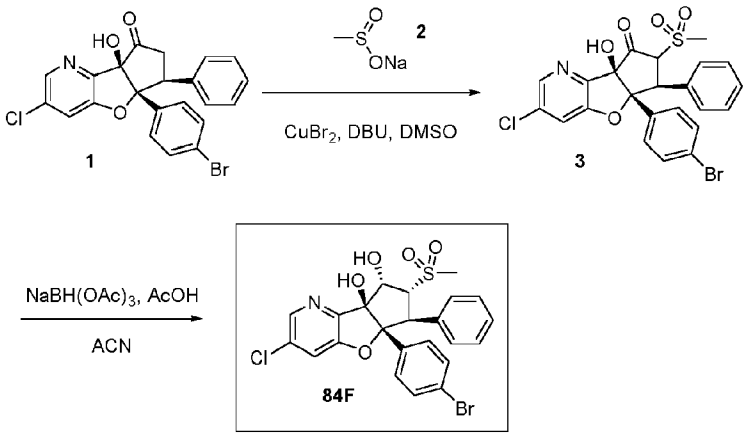
Síntesis de 4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 83F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**9**, 0.35 g, 0.593 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.105 g, 0.889 mmol) y zinc en polvo (0.004 g , 0.059 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.043 g, 0.059 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.004g, 0.0177 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 135ºC durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac-4*-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.1 g, 31% (racémico). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IC (4.6 X 250) mm, 5µ] n-Hexano/EtOH=50/50 (v/v). Pico 1 (22 mg), $[\alpha]_D$ +118.0° (c 0.44, $CHCl_3$), R_t = 9.946 min, ee: 99.8%; MS (ESI) *m/z* 538.14 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 7.49 (s ancho, 4H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.93(dd, *J* = 13.58 Hz, 4.06 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (s ancho, 2H), 2.66 (s ancho, 2H), 1.60 (m, 4H). Pico 2 (Comp. Nº 83F, 19 mg), $[\alpha]_D$ -120.9° (c 0.4, $CHCl_3$), R_t = 13.664 min, ee: 99.9%; MS (ESI) *m/z* 538.14 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 7.2Hz, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 13.58 Hz, 4.06 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (s ancho, 2H), 2.66 (s ancho, 2H), 1.60 (m, 4H).

Ejemplo 84

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 84F)





Síntesis de rac-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**3**)

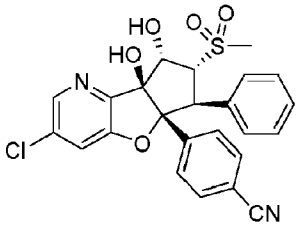
A una disolución de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.0 ml, 19.7 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), se añadió bromuro de cobre(II) (51 mg, 0.23 mmol) a temperatura ambiente en presencia de aire. Se añadieron gota a gota *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**1**, 1.5 g, 3.2 mmol) y metanosulfinato de sodio (**2**, 3.36 g, 32.0 mmol) en dimetilsulfóxido (10.0 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente en presencia de aire. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse (seguida por MS), la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**3**) como un semisólido marrón. Rendimiento: 0.5 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 532 $[M-1]^-$.

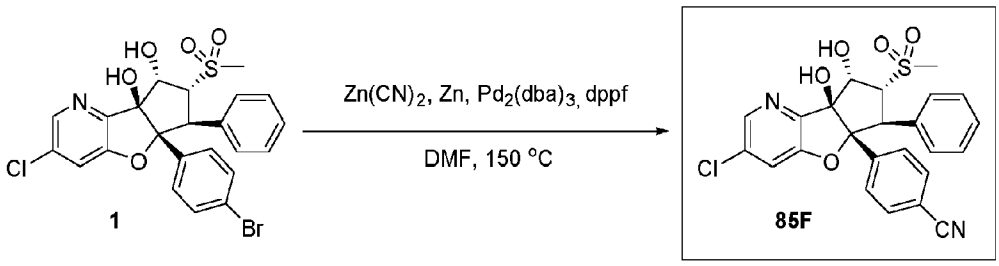
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 84F)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (1.19 g, 5.62 mmol) y *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**3**, 0.5 g, 0.938 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se añadió ácido acético (0.562 ml, 9.38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 60% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 84F) como un sólido blanco. Rendimiento: 70 mg, 14%. MS (ESI) *m/z* 536.08 $[M+1]^+$; UPLC 99.8%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 4H) 7.08-7.01 (m, 3H), 6.33 (s ancho, 1H), 6.20 (s ancho, 1H), 4.83 (dd, *J* = 4.0, 13.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

Ejemplo 85

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 85F)



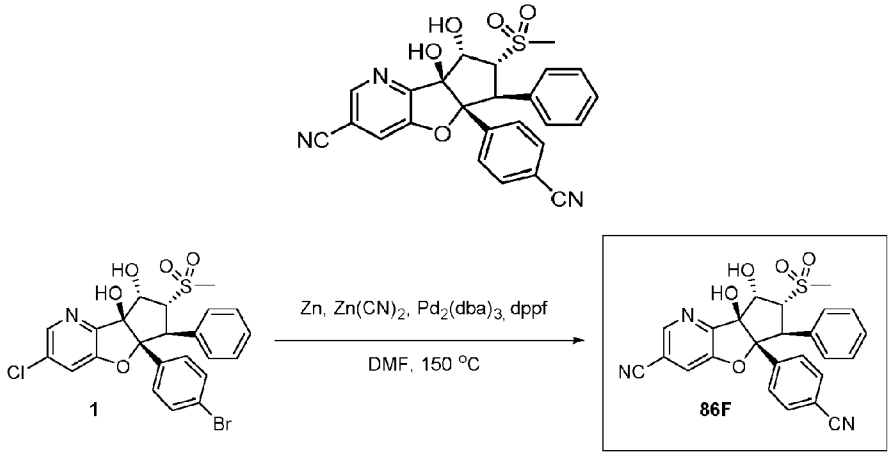


Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 85F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]pirldine-8,8a-diol (**1**, 0.13 g, 0.242 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.033 g, 0.291 mmol) y zinc (0.0016 g , 0.024 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.024 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.006 g, 0.007 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto que contenía los compuestos monociano y diciano se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 84 mg, 45%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 × 250) mm] usando DEA al 0.1% en n-Hexano/EtOH=70/30 (v/v) fase móvil. Pico 1 (30 mg); $[\alpha]_D$ +48.5° (c 0.25, $CHCl_3$); R_t = 11.3 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 483.08 $[M+1]^+$; UPLC: 99.70%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.22 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.48 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 4.0, 13.8 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 85F, 33.0 mg); $[\alpha]_D$ -46.6° (c 0.30, $CHCl_3$); R_t = 17.2 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 483.08 $[M+1]^+$; UPLC: 99.35%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.6 Hz 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 4.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 4.52 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

Ejemplo 86

(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 86F)



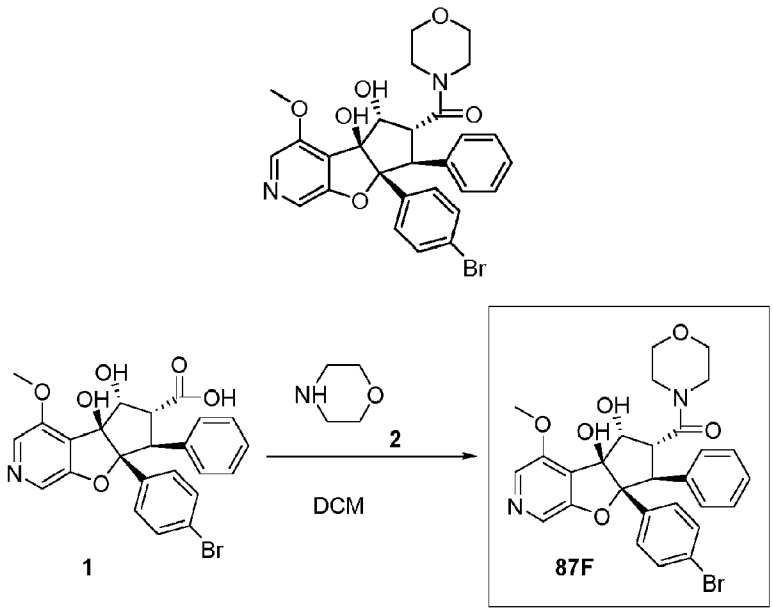
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 86F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol(**1**, 0.13 g, 0.242 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.033 g, 0.291 mmol) y zinc (0.0016 g , 0.024 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.024 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.006 g, 0.007 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó,

se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto que contenía los compuestos monociano y diciano se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 86) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 15 mg, 20%; MS (ESI) *m/z* 474.11 $[M+1]^+$; UPLC 99.1%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 8.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 3.7 Hz, 13.8 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 87

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 87F)

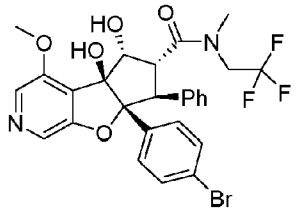


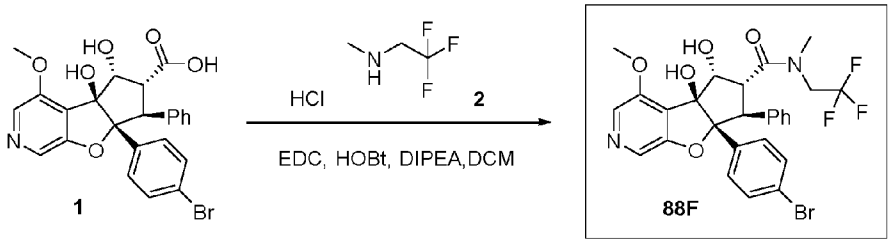
Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 87F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5[*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.07 g, 0.1404 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.080 g, 0.4214 mmol), hidroxibenzotriazol (0.056 g, 0.4214 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.126 g, 0.9832 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió morfolina (**2**, 0.006 g, 0.7023 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 87F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.04 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 567.22 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 *(d, J* = 8.56 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 7.36, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.20 *(d, J* = 5.48 Hz, 1H), 4.69 (s ancho, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s ancho, 4H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.59 (s ancho, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.11 (s ancho, 1H).

Ejemplo 88

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 88F)



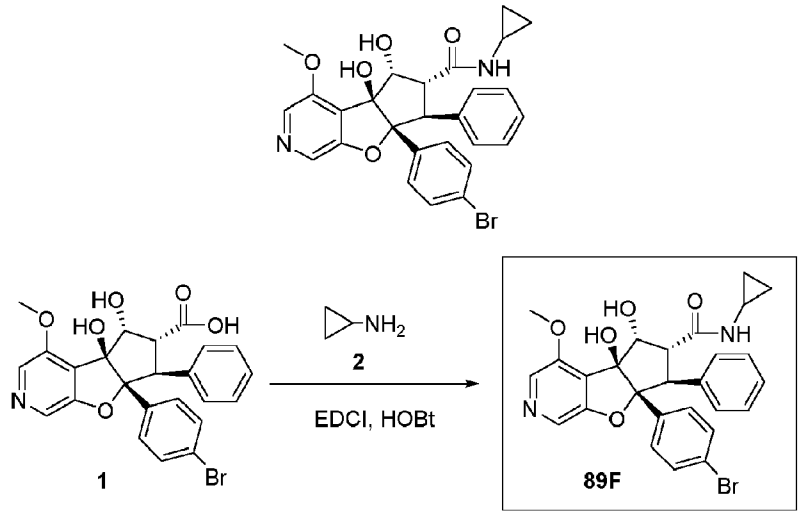


Síntesis de rac-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 88F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.4 g, 0.8 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.37 g, 2.4 mmol), hidroxibenzotriazol (0.32 g, 2.4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.9 ml, 4.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*-metiletan-1-amina (0.39 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El producto bruto se purificó por Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. El compuesto bruto obtenido se sometió a HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar la *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4*b*,6,7,7α-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 88F) como un sólido blanco. Rendimiento: 12 mg, 2.5%; MS (ESI) *m/z* 593.23 [M+1]$^+$UPLC: 99.79%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

Ejemplo 89

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 89F)



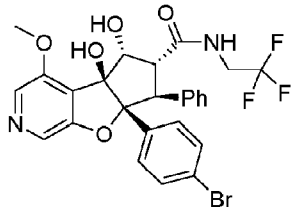
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 89F)

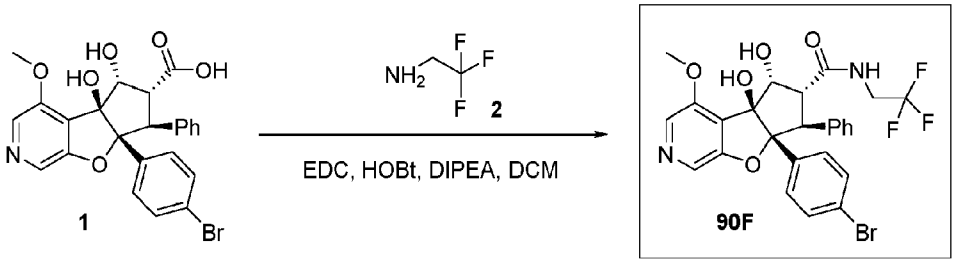
A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1,** 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.73 g, 9.05 mmol), hidroxibenzotriazol (1.38 g, 9.05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.72 g, 21.12 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió ciclopropilamina (**2**, 0.861 g, 15.09 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 89F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 g, 86% MS (ESI) *m/z* 537.2 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d,

J=4.08 Hz, 1H), 8.0 8(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.08-6.95 (m, 7H), 5.65(s, 1H), 5.08 (d, *J*=4.16 Hz, 1H), 4.54 (t, *J*=4.18 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (dd, *J*=14.16 Hz, 6.16 Hz, 1H), 2.55 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 0.55 (d, *J*=6.64 Hz, 2H), 0.43-0.40 (m, 1H), 0.28-0.26 (m, 1H).

Ejemplo 90

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 90F)



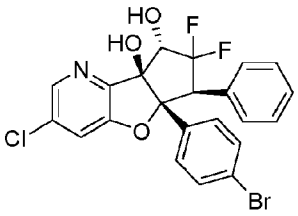


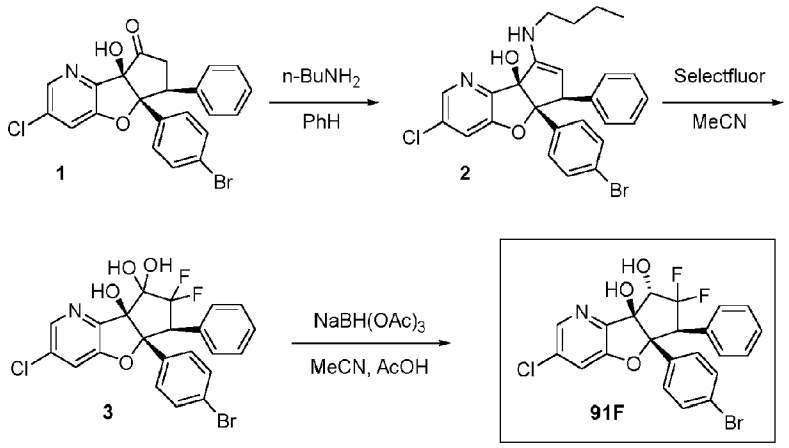
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 90F)

A una disolución de ácido (4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1,** 0.5 g, 1.0 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.47 g, 3.0 mmol), hidroxibenzotriazol (0.40 g, 3.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.9 ml, 5.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (**2**, 0.30 g, 3.0 mmol) a la solución anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4 g columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. El compuesto bruto se sometió a HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 90F) como un sólido blanco. Rendimiento: 217 mg, 40%; MS (ESI) *m/z* 579.21 $[M+1]^+$, UPLC: 99.29%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.02 (m, 4H), 6.98 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 4.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (m, 1H).

Ejemplo 91

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 91F)





Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8-(butilamino)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (2)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**1**, 0.50 g, 1.09 mmol) en benceno (5.0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0.01 ml, cat) seguido de adición de n-butilamina (0.12 g, 1.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100ºC. Tras completarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8-(butilamino)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.6 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 511.29 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-6,7-dihidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8, 8a(5a*H*)-triol (**3**)

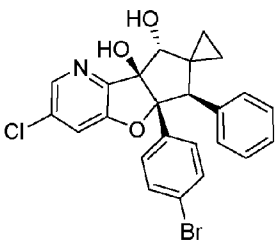
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-8-(butilamino)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8a-ol (**2,** 0.6 g, 1.1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0ºC, se añadió Selectfluor (0.83 g, 2.3 mmol) en una porción seguido de sulfato sódico (0.6 g). La masa de reacción se agitó durante 12 h a 70ºC. Tras completarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-6,7-dihidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8,8a(5a*H*)-triol (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.37 g bruto MS (ESI) *m/z* 509.95 $[M+1]^+$.

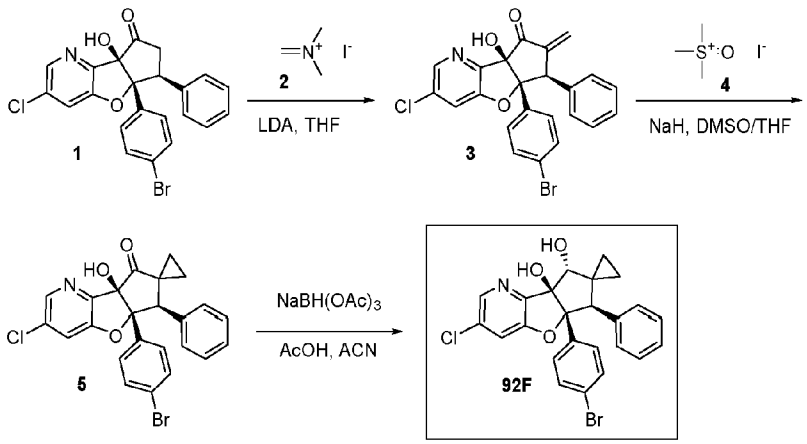
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 91F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-6,7-dihidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8,8a(5a*H*)-triol (**3**, 0.2 g, 0.407 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y ácido acético (0.5 ml, 8.14 mmol) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.51 g, 2.4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 91F) como un sólido blanco. Rendimiento: 3 mg, 1.5%; MS (ESI) *m/z* 494.34 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (m, 7H), 6.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.57(m, 1H), 4.42 (m, 1H).

Ejemplo 92

Rac-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropano]-8,8a(8*H*)-diol (Comp. Nº 92F)





Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**3**)

Una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**1**, 0.150 g, 0.32 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se enfrió a 0ºC y se añadió diisopropilamida de litio (2.0 M en THF) (0.48 ml, 0.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después se añadió yoduro de N-metil-N-metilenmetanaminio (**2**, 0.207 g, 1.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y acetato de etilo en hexano al 0-10% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**3**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.075 g, 49%; MS (ESI) *m/z* 467.90 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropan]-8(6*H*)-ona (**5**)

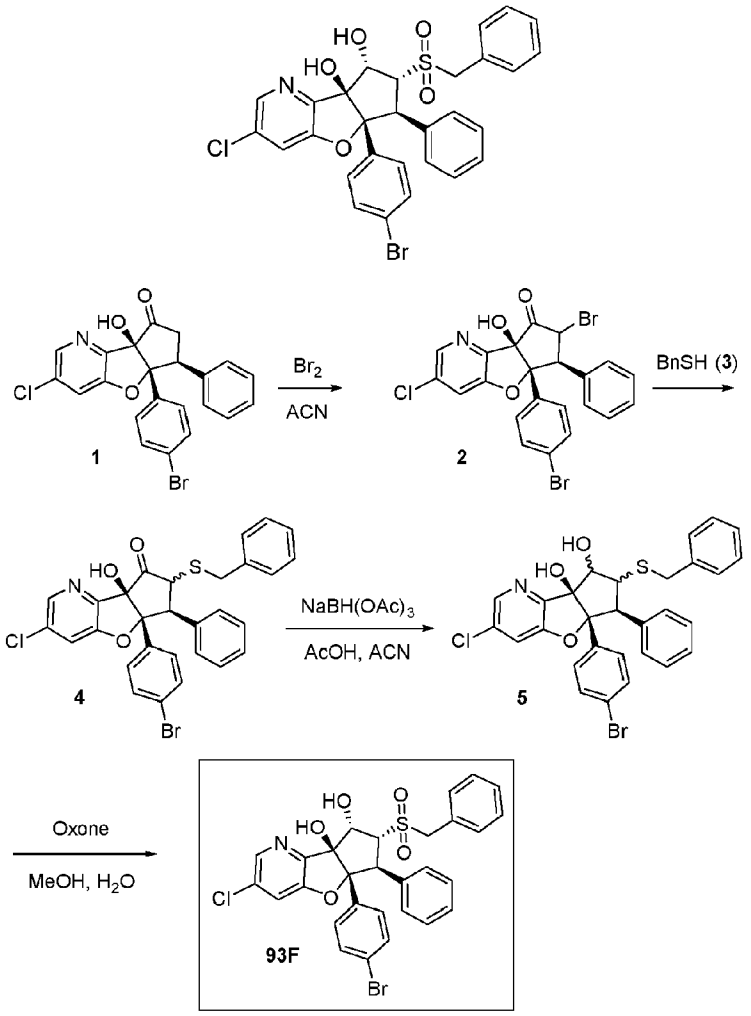
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metilen-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**3**, 0.200 g, 0.42 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió hidruro sódico (0.016 g, 0.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (**4**, 0.092 g, 0.42 mmol) en DMSO:THF (1:1) (2 ml) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropan]-8(6*H*)ona (**5**) como un sólido marrón claro pegajoso que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 0.180 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 481.93 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropane]-8,8a(8*H*)-diol (Comp. Nº 92F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*R*,8a*R*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropan]-8(6*H*)-ona (**5**, 0.180 g, 0.37 mmol) en acetonitrilo (5 ml), a 0ºC se añadieron ácido acético (0.22 ml, 3.7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.470 g, 2.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7,1'-ciclopropano]-8,8a(8*H*)-diol (Comp. Nº 92F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.035 g, 19.4%; MS (ESI) *m/z* 484.43 $[M+1]^+$ RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.36-0.29 (m, 1H), 0.13-0.06 (m, 1H).

Ejemplo 93

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 93F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-bromo-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**)

Se añadió bromo (0.24 ml, 4.7 mmol) a una disolución de *rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4*-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**1**, 2.0 g, 4.3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción después se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y acetato de etilo en hexano al 0-30% para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-bromo-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.7 g, 73.9%; MS (ESI) *m/z* 532.13[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**4**)

La disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-bromo-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**2**, 0.200 g, 0.37 mmol) en bencilmercaptano (**3**, 1 ml) se calentó a 70ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió para dar la *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**4**) como un líquido viscoso amarillo que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación. Rendimiento: 0.200 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 578.03 [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**5**)

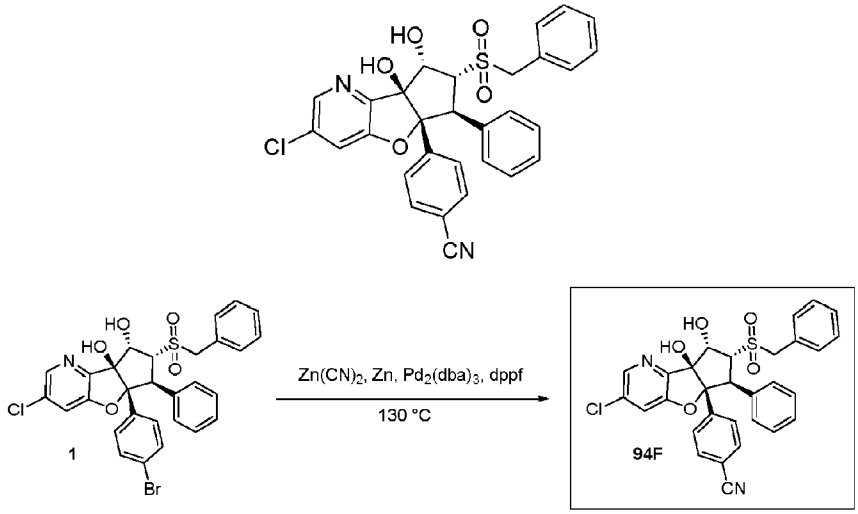
A la disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ona (**4**, 0.350 g, 0.6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0ºC se añadieron ácido acético (0.72 ml, 12.0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 g, 7.2 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y acetato de etilo en hexano al 0-30% para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.150 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 580.03 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 93F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*S*)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**5**, 0.210 g, 0.36 mmol) en metanol (5 ml) a 0ºC se añadió una disolución de oxone (0.274 g, 1.8 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y acetato de etilo en hexano al 0-50% para dar una mezcla que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 93F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.026 g, 11.8%; MS (ESI) *m/z* 612.12 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 3H), 6.4 (s ancho, 2H), 4.94-4.87 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*= 13.0 Hz, 1H) y 4.30 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H).

Ejemplo 94

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 94F)

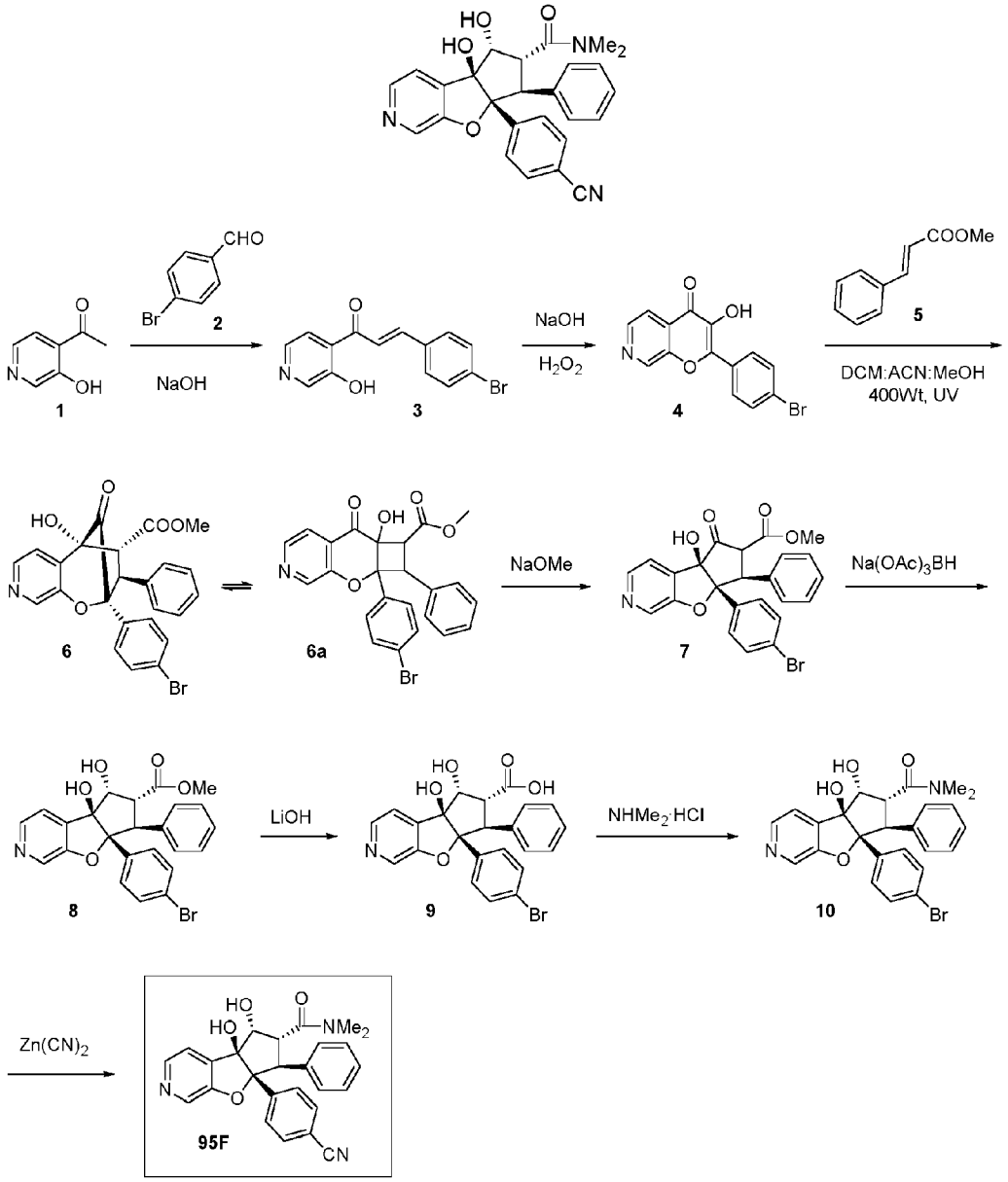


Síntesis de *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 94F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.018g, 0.029 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.020 g, 0.176 mmol) y zinc en polvo (0.0002 g, 0.0034 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0003 g, 0.000058 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0008g, 0.00008 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 130ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 94F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.008 g, 50%; MS (ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 4.4Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

Ejemplo 95

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 95F)



Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (**1,** 3.0 g, 21.89 mmol) y 4-bromobenzaldehído (**2**, 4.05 g, 21.89 mmol) en metanol (15 ml), se añadió hidróxido de sodio (2.62 g, 65.67 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.0 g, 90.0%; MS (ESI) *m/z* 304.18 $[M+1]^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**, 6.0 g, 19.72 mmol) en etanol (120 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio (5.52 g, 138.0 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (15.65 ml, 138.0 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60ºC. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío, pentano y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 3.2 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 316.16$[M-1]^-$.

Síntesis de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**4**, 3.5 g, 11.0 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 17.84 g, 110.0 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios con luz UV durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.0 g, 77%; MS (ESI) *m/z* 510.05[M+31]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**)

Una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**, 4.0 g, 8.33 mmol) se suspendió en metanol (40 ml) y se trató con metóxido sódico en metanol al 25% (4.5 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido blanco. Rendimiento: 3.0 g, 75%; MS (ESI) *m/z* 480.04 [M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**, 3.0 g, 6.24 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se enfrió a 0ºC, se añadieron ácido acético (3.74 g, 62.40 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (13.54 g, 6.24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.5 g, 50.0%; MS (ESI) *m/z* 482.31 [M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**9**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**, 1.0 g, 2.07 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2:1:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.497 g, 20.7 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró y se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.75 g, 77%; MS (ESI) *m/z* 468.25 [M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**10**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**, 0.75 g, 1.59 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.742 g, 4.78 mmol), hidroxibenzotriazol (0.732 g, 4.78 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.71 ml, 9.57 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.650 g, 7.9 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**10**) como un sólido blanquecino; Rendimiento: 0.50 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 495.11 [M+1]$^+$.

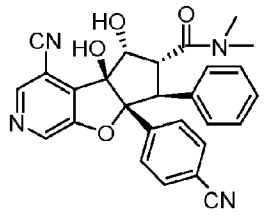
Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 95F)

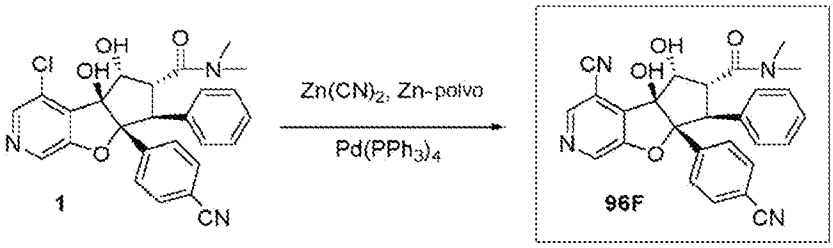
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N* dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**10**, 0.200 g, 0.40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4.0 ml), se

añadieron cianuro de zinc (0.285 g, 2.42 mmol) y zinc (0.0031 g, 0.048 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.006 g, 0.008 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.008 g, 0.012 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 0.11 g, 62%. (mezcla racémica); MS (ESI) *m/z* 442.36 $[M+1]^+$; Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ]. Pico 1 (Comp. Nº 95F, 24 mg), $[\alpha]_D$ -125.4° (c 0.23, $CHCl_3$), R_t = 4.356 min, ee >99% RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.76 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 5.00 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.8 (d, *J*=7.08 Hz, 2H) 5.91 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 6.08 Hz, 1H), 4.94 (t, *J*=7.04 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=7.56 Hz, *J*=7.60 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); Pico-2 (24 mg), $[\alpha]_D$ +122.3° (c 0.264, $CHCl_3$), R_t = 14.114 min, ee >99% RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.76 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 5.00 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.8 (d, *J*=7.08 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 7.08 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* =7.60, 7.48 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 96

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 96F)



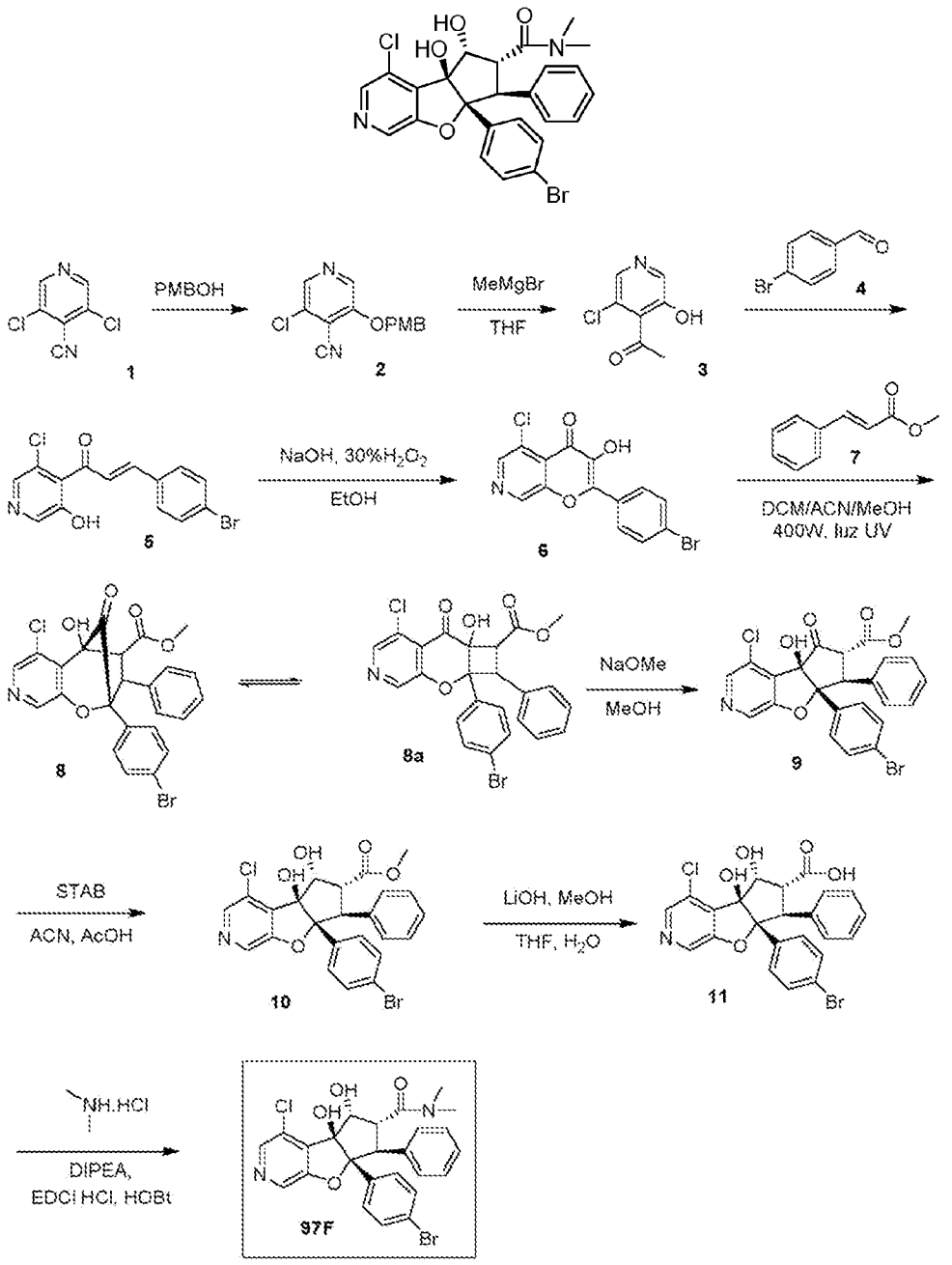


Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 96F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida **(1,** 0.2 g, 0.419 mmol) en *N,N* dimetilformamida (4 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.98 g, 8.3 mmol) y zinc en polvo (0.013 g , 0.201 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.132g, 0.117 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para proporcionar la rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 96F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.013 g, 6.6%; MS (ESI) *m/z* 467.27 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 97

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 97F)



Síntesis de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**2**)

A una disolución de 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (**1**, 50.00 g, 289.0 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0ºC, se añadió hidruro sódico al 60% (13.87g, 346.8 mmol) seguido de adición de (4-metoxifenil)metanol (33.67 ml, 289.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (1000 ml), después el sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar el 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 85.0 g, 95%; MS (ESI) *m/z* 275.16 $[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (**3**)

A una disolución de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (**2**, 10.0 g, 36.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (109.4 ml, 328.4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 6 M a pH ~3 y se agitó durante 3 h. La mezcla

se diluyó con acetato de etilo (100 ml), agua (50 ml) y se hizo básica con bicarbonato sódico hasta pH~10. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 25% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(3 -cloro-5-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (**3**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.94 g, 47%; MS (ESI) *m/z* 170.17[M-1]$^+$.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**5**)

A una disolución de 1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (**3**, 1.3g, 7.57 mmol) en metanol (13 ml), se añadió hidróxido de sodio (0.9 g, 22.7 mmol) seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (**4,** 1.4 g, 7.57 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con agua (20 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó. El sólido obtenido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5 g, 98%; MS (ESI) *m/z* 336.1[M-1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-5-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**6**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**5**, 2.5 g, 7.41 mmol) en etanol (75 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio (0.36 g, 8.90 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5.88 ml, 51.9mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 30 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto bruto. El producto bruto obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-5-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.7 g, 26.0%; MS (ESI) *m/z* 351.3 [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(*3S,4S,5R*)-2-(4-bromofenil)-6-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-5-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[2,3-e]piridin-4-ona (**6**, 4.0 g, 11.3 mmol) y cinamato de metilo (7, 21.0 g, 113.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 18 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(*3S,4S,5R*)-2-(4-bromofenil)-6-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 4.9 g, bruto. MS (ESI) *m/z* 512.42[M-1]$^+$.

Síntesis de rac-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (9)

El compuesto *rac*-(3*S,4S,5R*)-2-(4-bromofenil)-6-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo bruto (**8**, 4.9 g) se suspendió en metanol (100 ml) y se trató con disolución de metóxido sódico al 25% en metanol (20 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido marrón. Rendimiento: 4.2 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**10**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**9**, 4.0 g, 7.79 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y ácido acético (4.6 ml, 77.9 mmol), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16.91 g, 77.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.7 g, 42.5%; MS (ESI) *m/z* 516.16 [M+1]$^+$.

Síntesis de ácido rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**11**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**10**, 1.75g, 3.39 mmol) en metanol:THF:agua (2:1:1, 50 ml), se añadió hidróxido de litio (1.63 g, 67.9 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras

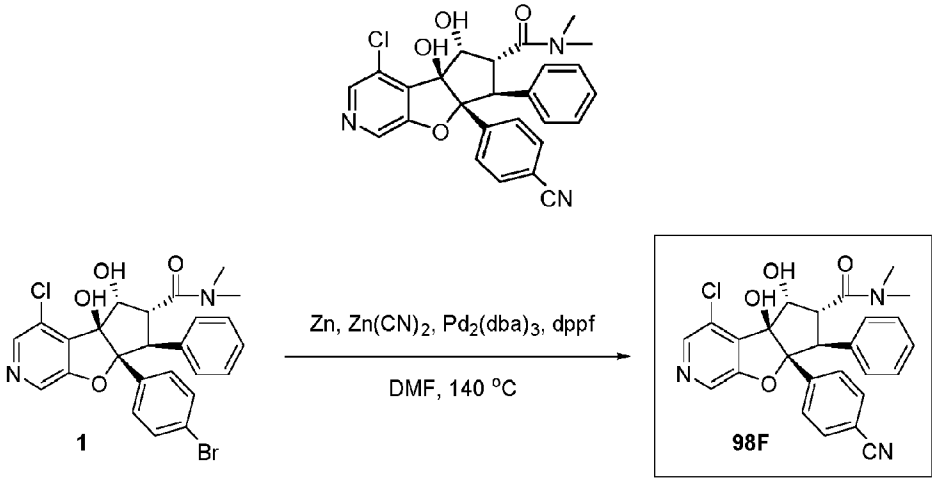
completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5] furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**11**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.6 g, 94%; MS (ESI) *m/z* 502.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 97F).

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5] furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**11**, 1.6 g, 3.19 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.8 g, 9.57 mmol), hidroxibenzotriazol (1.46 g, 9.57 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.5 g, 19.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (1.3 g, 15.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-*N,N* dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5[1-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 97F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 48%; MS (ESI) *m/z* 529.16 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

Ejemplo 98

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 98F)

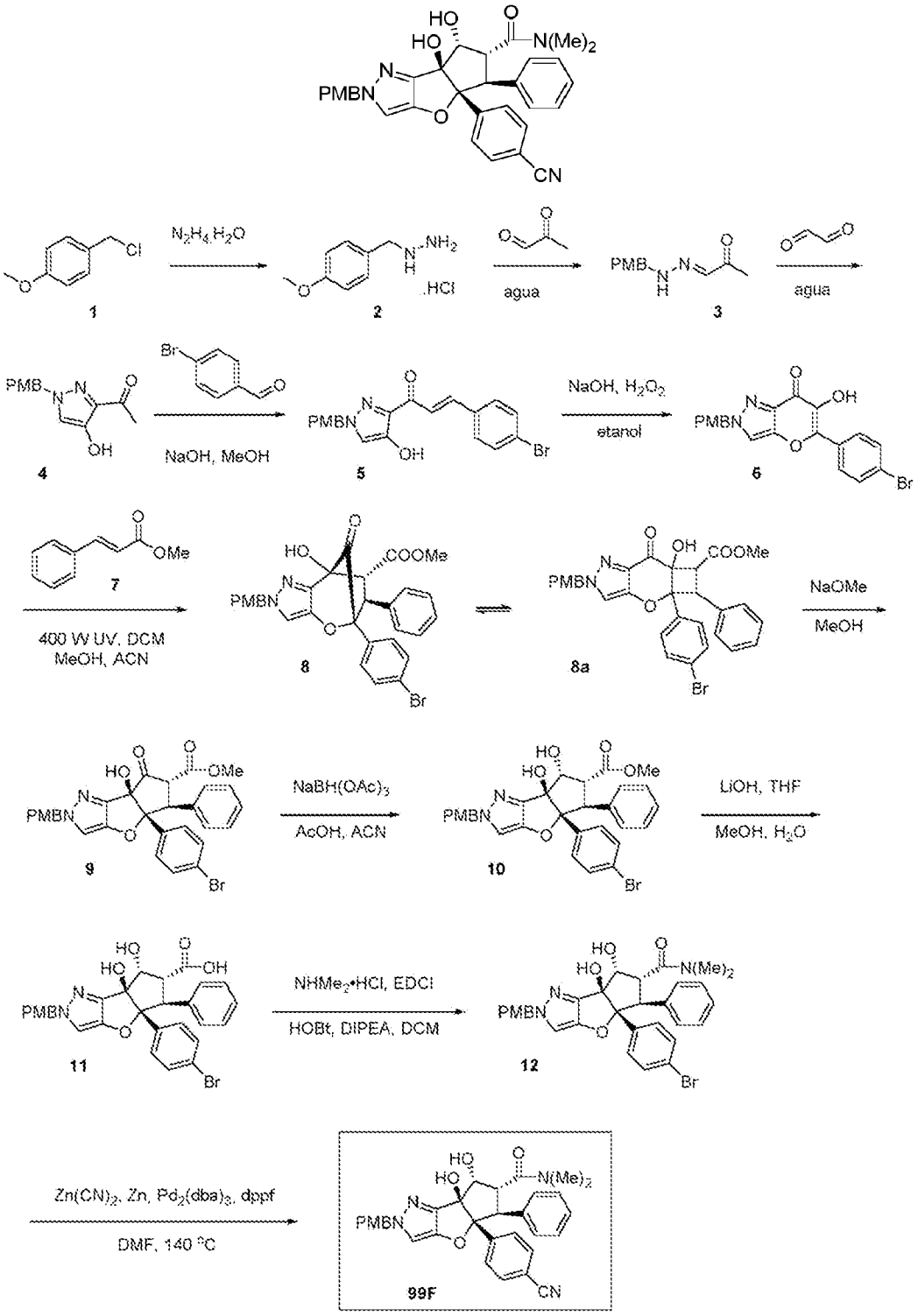


Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 98F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.6 g, 1.13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.129 g, 0.568 mmol) y zinc en polvo (0.0088 g , 0.13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.022 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.065g, 0.056 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5] furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 0.35 g, 65% (mezcla racémica). Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ]. n-Hexano/IPA=70/30 (v/v); Pico 1 (84 mg), $[\alpha]_D$ +76.5° (c 0.4, $CHCl_3$), R_t = 12.226 min, ee: 98.08% MS (ESI) *m/z* 476.24 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 9.2Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.77(t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 98F, 74 mg); MS (ESI) *m/z* 476.24 $[M+1]^+$ $[\alpha]_D$ -78.0°(c 0.4, $CHCl_3$), R_t = 17.345 min, ee: 97.02%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 9.2Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.77(t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 99

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 99F)



Síntesis de hidrocloruro de (4-metoxibencil)hidrazina (**2**)

A una disolución de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (**1**, 50.0 g, 320 mmol) en etanol (1200 ml), se añadió hidrazina hidrato (36.0 g, 777.3 mmol, disolución acuosa al 80%) a 0ºC. La reacción se agitó a 90ºC durante 2 h. Tras completarse la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo obtenido se diluyó con etanol y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 N a pH ~2. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío

para proporcionar hidrocloruro de (4-metoxibencil)hidrazina (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 50.0 g. El producto bruto se usó como estaba en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z* 153.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de (*E*)-1-(2-(4-metoxibencil)hidrazono)propan-2-ona (**3**)

La disolución de hidrocloruro de (4-metoxibencil)hidrazina (**2**, 20.0 g, 106.0 mmol), y piruvaldehído (16.7 g, 260.0 mmol) en agua (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar la (*E*)-1-(2-(4-metoxibencil)hidrazono)propan-2-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 18.9 g, 65.9%; MS (ESI) *m/z* 205.04$[M-1]^-$.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (**4**)

La disolución de (*E*)-1-(2-(4-metoxibencil)hidrazono)propan-2-ona (**3**, 18.0 g, 87.0 mmol) y glioxal (7.8 g, 260.0 mmol) en agua (100 ml) se calentó a 100ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 10%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1*H* pirazol-3-il)etan-1-ona (**4**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 6.4 g, 28.9%; MS (ESI) *m/z* 244.9$[M-1]^-$.

Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**5**)

A una disolución de 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-3-il)etan-1-ona (**4**, 3.0 g, 12.19 mmol) en metanol (15 ml), se añadió hidróxido de sodio (1.46 g, 36.5 mmol) seguido de adición de 4-bromobenzaldehído (2.24 g, 12.19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 30 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.5 g, 70%; MS (ESI) *m/z* 411$[M-1]^-$.

Síntesis de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)pirano [3,2-c]pirazol-7(2*H*)-ona (**6**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (**5,** 3.50 g, 8.49 mmol) en etanol (20 ml), se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (23 ml, 59.4 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (6.7 ml, 59.4 mmol, al 30%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h (se observó reacción exotérmica). Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)pirano[3,2-*c*]pirazol-7(2*H*)-ona (**6**) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.0 g, 55.4%; MS (ESI) *m/z* 425.31$[M-1]^-$.

Síntesis de *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)pirano[3,2-*c*]pirazol-7(2*H*)-ona (**6,** 8.0 g, 18.69 mmol) y cinamato de metilo (**7,** 30.4 g, 187.1 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió con 400 vatios de luz UV durante 8 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 0-5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-*c*]pirazol-7-carboxilato de metilo (**8**). Rendimiento: 6.0 g, bruto, MS (ESI) *m/z* 587.1$[M-1]^-$.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**9**)

El compuesto *rac*-(6*S*,7*S*,8*R*)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-5,8-metanooxepino[3,2-*c*]pirazol-7-carboxilato de metilo bruto (**8**, 6.00 g, bruto) se suspendió en metanol (50 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 40 ml) y se calentó la mezcla a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida, la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxilato de metilo (**9**). Rendimiento: 6.1 g, bruto, MS (ESI) *m/z* 587.3$[M-1]^-$

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxilato de metilo (**10**)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**9,** 6.0 g, 10.2 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y ácido

acético (6.1 ml, 102.0 mmol) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (13.0 g, 61.2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato de metilo (**10**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.49 g, 8.3%; MS (ESI) *m/z* 591.36 $[M+1]^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (**11**)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxilato de metilo (**10,** 0.47 g, 0.79 mmol) en metanol:tetrahidrofuran:agua (3:2:1, 18 ml), se añadió hidróxido de litio (0.33 g, 7.9 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (**11**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.41 g, 89.4%, MS (ESI) *m/z* 577.09 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**12**)

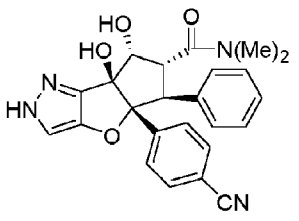
A una disolución de ácido *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxílico (**11,** 0.4 g, 0.69 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.39 g, 2.07 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.32 g, 2.07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.7 ml, 4.14 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.28 g, 3.48 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**12**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.26 g, 62.7%; MS (ESI) *m/z* 604.01 $[M+1]^+$.

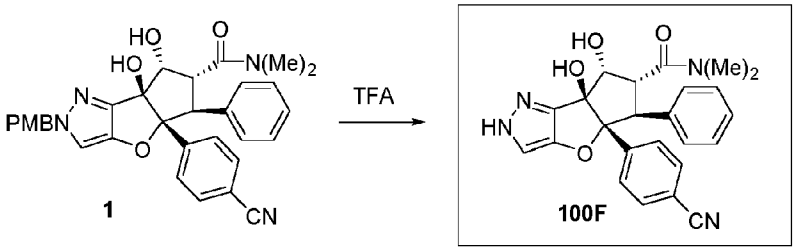
Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 99F)

A una disolución de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**12**, 0.100 g, 0.16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.11 g, 0.99 mmol) y zinc en polvo (0.002 g, 0.019 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2 mg, 0.003 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5 mg, 0.004 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dlhidroxi-2-(4-metoxibencil)-*N,N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 99F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.068 g, 74.4% (racémico) MS (ESI) *m/z* 551.49 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 3H), 4.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.10 *(dd, J*= 13.4, 7.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 100

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 100F)



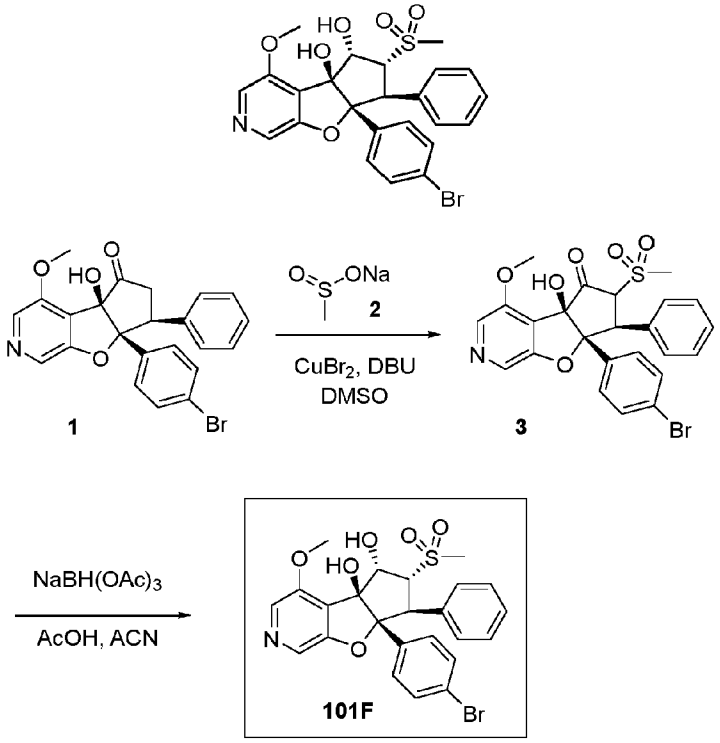


Síntesis de *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 100F)

Al compuesto *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (**1**, 0.1 g, 0.18 mmol), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a 0ºC y la mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 100F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.020 g, 25.4% (mezcla racémica); MS (ESI) *m/z* 431.24 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 6.96 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.84 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 101

Rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 101F)



Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**3**)

A una disolución de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.36 ml, 2.37 mmol) en dimetilsulfóxido (5.0 ml), se añadió bromuro de cobre(II) (6.0 mg, 0.027 mmol) a temperatura ambiente en presencia de aire. Se añadieron gota a gota *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**1**, 0.18 g, 0.39 mmol) y metanosulfinato de sodio (**2**, 0.404 g, 3.9 mmol) en dimetilsulfóxido (5.0 ml) a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente en presencia de aire. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, (seguida por MS), la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró

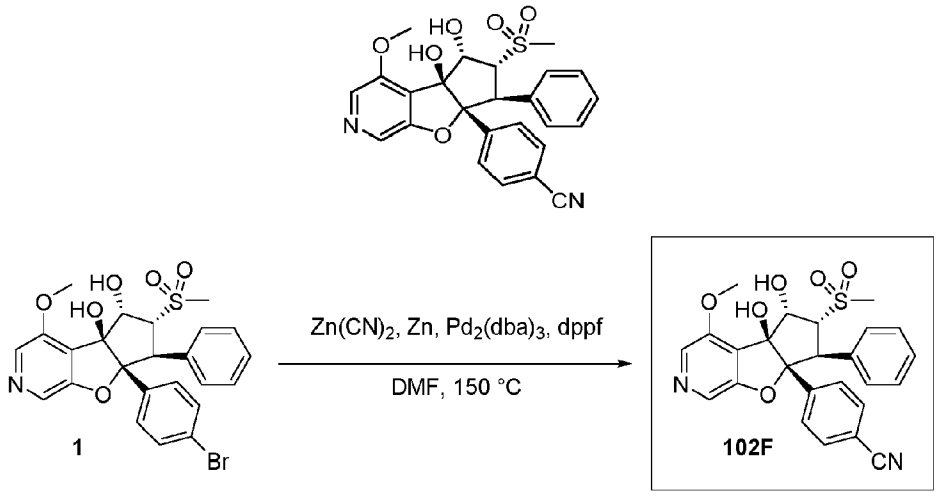
a presión reducida para proporcionar la *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**3**). Rendimiento: 0.1 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 528 $[M-1]^-$.

Síntesis de rac-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 101F)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (0.24 g, 1.13 mmol) y *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**3,** 0.1 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió ácido acético (0.1 ml, 1.81 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 40% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 101F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.8 mg, 0.3%. MS (ESI) *m/z* 532.13 $[M+1]^+$; UPLC 99.5%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.05-7.04 (m, 3H), 6.17 (s ancho, 1H), 6.07 (s ancho, 1H), 4.81 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 4.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

Ejemplo 102

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 102F)



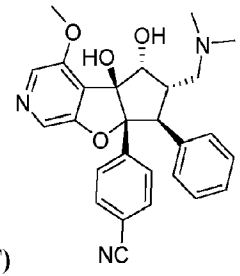
Síntesis de 4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 102F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]pirldina-4b,5-diol (**1,** 0.25 g, 0.47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.081 g, 0.7 mmol) y zinc en polvo (0.003 g , 0.04 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.008 g, 0.014 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.012 g, 0.014 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 2 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 110 mg, 48.8%. MS (ESI) *m/z* 479.19 $[M+1]^+$; UPLC 98.5%; Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 × 250) mm] usando *n*-Hexano/EtOH=40/60 (v/v) fase móvil. Pico 1 (Comp. Nº 102F, 27.0 mg); $[\alpha]_D$ +34.8° (c 0.25, $CHCl_3$); R_t = 7.65 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 479.17 $[M+1]^+$; UPLC: 98.5%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). Pico-2 (20.0 mg); $[\alpha]_D$ -31.5° (c 0.25, $CHCl_3$); R_t = 12.5 min, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 479.19 $[M+1]^+$; UPLC: 99.6%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 3H),

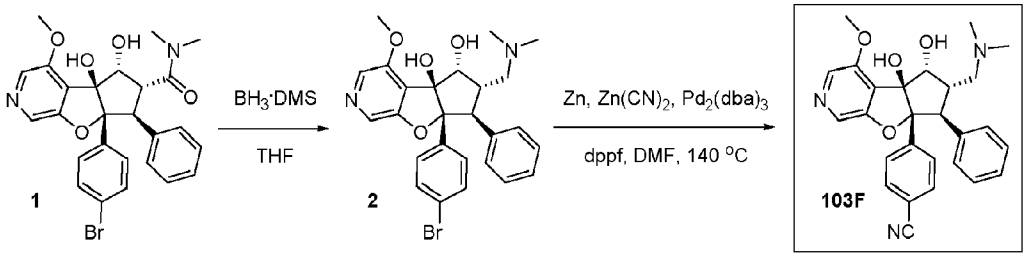
6.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 103

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº



103F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

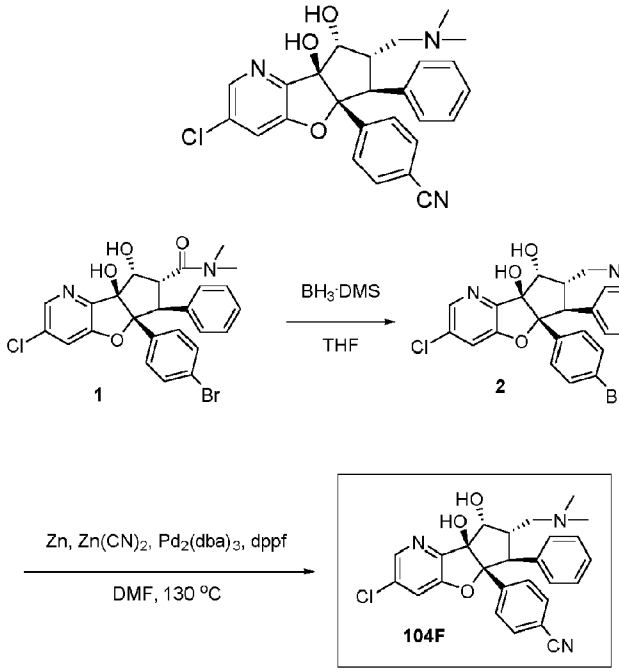
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1,** 0.80 g, 1.52 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.30 ml, 15.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a reflujo a 80ºC durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.41g, 56.7%; MS (ESI) *m/z* 511.17 $[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 103F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.4 g, 1.04 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.45 g, 3.92 mmol) y zinc en polvo (0.026 g, 0.39 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.021 g, 0.039 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.035 g, 0.039 mmol), se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.220 g, 62.8% (racémico). MS (ESI) *m/z* 458.31 $[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 × 250) mm, 5 µ]. Pico 1 (43 mg), R_t = 10.667 min, ee = 99.24%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.84 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H). Pico 2 (Comp. Nº 103F, 38 mg), $[\alpha]_D$ +25.0° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 13.904 min, ee >97%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.96 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H).

Ejemplo 104

(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 104F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**2**)

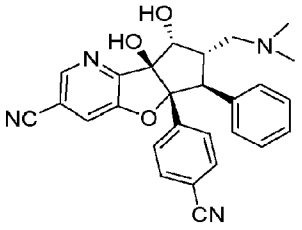
A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (7, 2.0 g, 3.78 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3.59 ml, 37.87 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 1-5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g, 61.8%; MS (ESI) *m/z* 515.32 $[M+1]^+$.

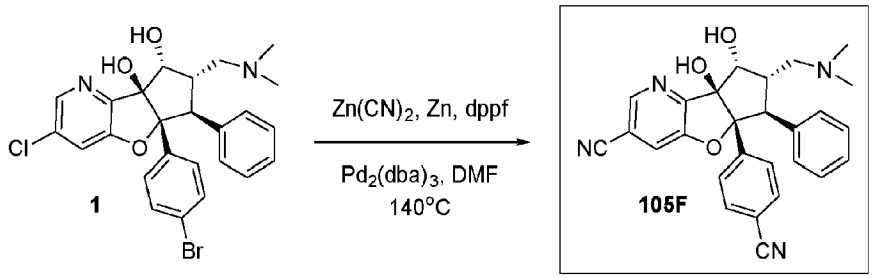
Síntesis de 4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 104F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (**8**, 1.2 g, 2.32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (48 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.273 g, 2.32 mmol) y zinc en polvo (0.304 g, 4.65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.025 g, 0.046 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.064 g, 0.069 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 130ºC durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 104F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.49 g, 46.2% (racémico). MS (ESI) *m/z* 462.23 $[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ], n-hexano/EtOH 20/80 V/V. Pico-1 (137 mg), $[\alpha]_D$ -110.4° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 4.580 min, ee: 98.5% MS (ESI) *m/z* 462.23 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J*=1.60 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=1.68 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.15- 6.98 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 5.41 (s ancho, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 (d, *J*=13.90 Hz, 1H), 3.24 (s ancho, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (s, 6H). Pico-2 (133 mg), $[\alpha]_D$ +105.4° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 12.693 min, ee: 99.9%, MS (ESI) *m/z* 462.23 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J*=1.60 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=1.68 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.15- 6.98 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 5.41 (s ancho, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 (d, *J*=13.90 Hz, 1H), 3.24 (s ancho, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (s, 6H).

Ejemplo 105

5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8*a*-dihidroxi-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 105F)



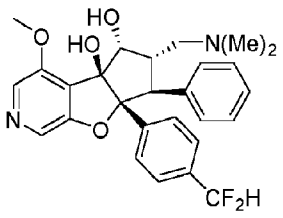


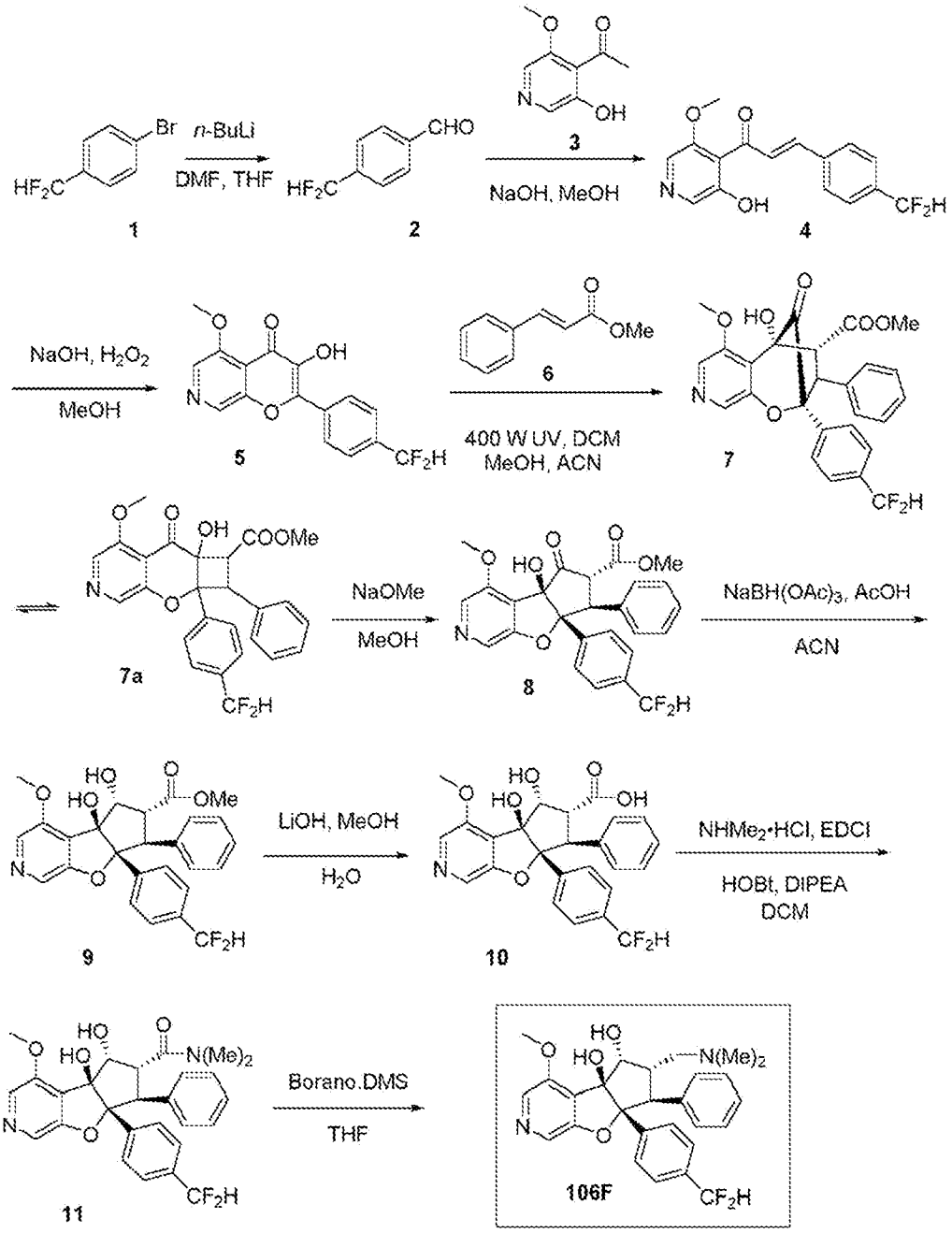
Síntesis de 5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 105F)

A una disolución de *rac*-(*5aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5*a*,6,7,8-tetrahidro-8*aH*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8*a*-diol (**1**, 0.4 g, 0.77 mmol) en *N*,*N* dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.099 g, 0.85 mmol) y zinc en polvo (0.099 g , 1.55 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.011 g, 0.015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.021 g, 0.023 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep), usando metanol en diclorometano al 0-15% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar de nuevo purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-5*a*-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8*a*-dihidroxi-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm]; TEA al 0.1% en n-Hexano/IPA=80/20 (v/v); Rendimiento: 120 mg, 34%; Pico 1 (Comp. Nº 105F, 7 mg), $[\alpha]_D$ -71.9° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 22.203, ee >99%; MS (ESI) *m*/*z* 453.29 $[M+1]^+$; UPLC: 98.48%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11-7.00 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.84 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.00-1.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H). Pico 2 (4 mg), $[\alpha]_D$ +21.9° (c 0.266, $CHCl_3$), R_t = 34.931, ee >98%; MS (ESI) *m*/*z* 453.29 $[M+1]^+$; UPLC: 99.54%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.60 (d, *J* = 1.32 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.28 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11-6.98 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.46 (s ancho, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.41-3.25 (m, 1H), 2.60-2.4 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.98 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H).

Ejemplo 106

(4b*S*,*5R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 106F)





Síntesis de 4-(difluorometil)benzaldehído (**2**)

A una disolución de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (**1**,35.0 g, 169.08 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml), se añadió gota a gota *n*-butil-litio en hexano (2.5 M, 67.0 ml, 169.08 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a -78ºC. La masa de reacción se agitó durante 1 h a -78ºC y se añadió *N,N*-dimetilformamida (38.48 ml, 507.24 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó más a -78ºC durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se llevó a 0ºC y se trató con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 2% como eluyente. La fracción deseada se concentró por debajo de 30ºC a presión reducida para proporcionar el 4-(difluorometil)benzaldehído (**2**) como un líquido amarillo pálido (muy inestable). Rendimiento: 17.0 g, 64%; MS (ESI) *m/z* poca ionización.

Síntesis de (*E*)-3-(4-(difluorometil) fenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il) prop-2-en-1-ona (**4**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**3**, 12.6 g, 75.4 mmol) en metanol (50 ml), se añadieron hidróxido de sodio (6.03 g, 150.0 mmol) y 4-(difluorometil)benzaldehído (**2**, 11.7 g, 75.4 mmol) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió

agua y después se neutralizó a pH ~ 7 con cloruro de hidrógeno 6 M a 0ºC, el sólido obtenido se filtró, se lavó con exceso de agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-(difluorometil)fenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 20.2 g, MS (ESI) *m/z* 304.13 $[M-1]^-$.

Síntesis de 2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**5**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-(difluorometil)fenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**4**, 20.2 g, 65.5 mmol) en metanol (200 ml), se añadió hidróxido de sodio al 10% (65.6 ml, 163.9 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno (18.6 ml, 163.9 mmol, al 30%) a 0ºC. La masa de reacción se agitó durante 45 min a 0ºC. Tras completarse la mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El disolvente se separó por destilación y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-(difluorometil) fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**5**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 5.5 g, 26%; MS (ESI) *m/z* 318.23[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**7,7a**)

Una disolución de 2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**5**, 5.5 g, 17.24 mmol) y cinamato de metilo (**6**, 28.0 g, 172.4 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h a 400 vatios de luz UV. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo (**7,7a**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**)

El compuesto *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo bruto (**7,7a**, 6.0 g) se suspendió en metanol (60 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 60 ml) y la mezcla se calentó a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido marrón. Rendimiento: 5.3 g, bruto.

Síntesis de rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**9**)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (14.0 g, 66.1 mmol), rac-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**, 5.3 g, 11 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió ácido acético (6.6 ml, 110.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (40 g, RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 90% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.35 g, 44%; MS (ESI) *m/z* 482.22 $[M-1]^-$.

Síntesis de ácido rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**10**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**9**, 2.35 g, 4.86 mmol) en metanol y agua (3:1, 24 ml), se añadió hidróxido de litio (1.16 g, 48.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, el metanol se separó por destilación y la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**10**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.97 g, 93%; MS (ESI) *m/z* 468.31 $[M-1]^-$.

Síntesis de rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**11**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**10**, 0.6 g, 1.27 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.73 g, 3.83 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.518 g, 3.83 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.34 ml, 7.67 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se

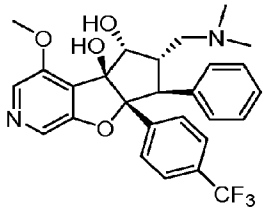
añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.518 g, 6.39 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 90% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**11**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.59 g, 93%; MS (ESI) *m/z* 497.42 $[M+1]^+$.

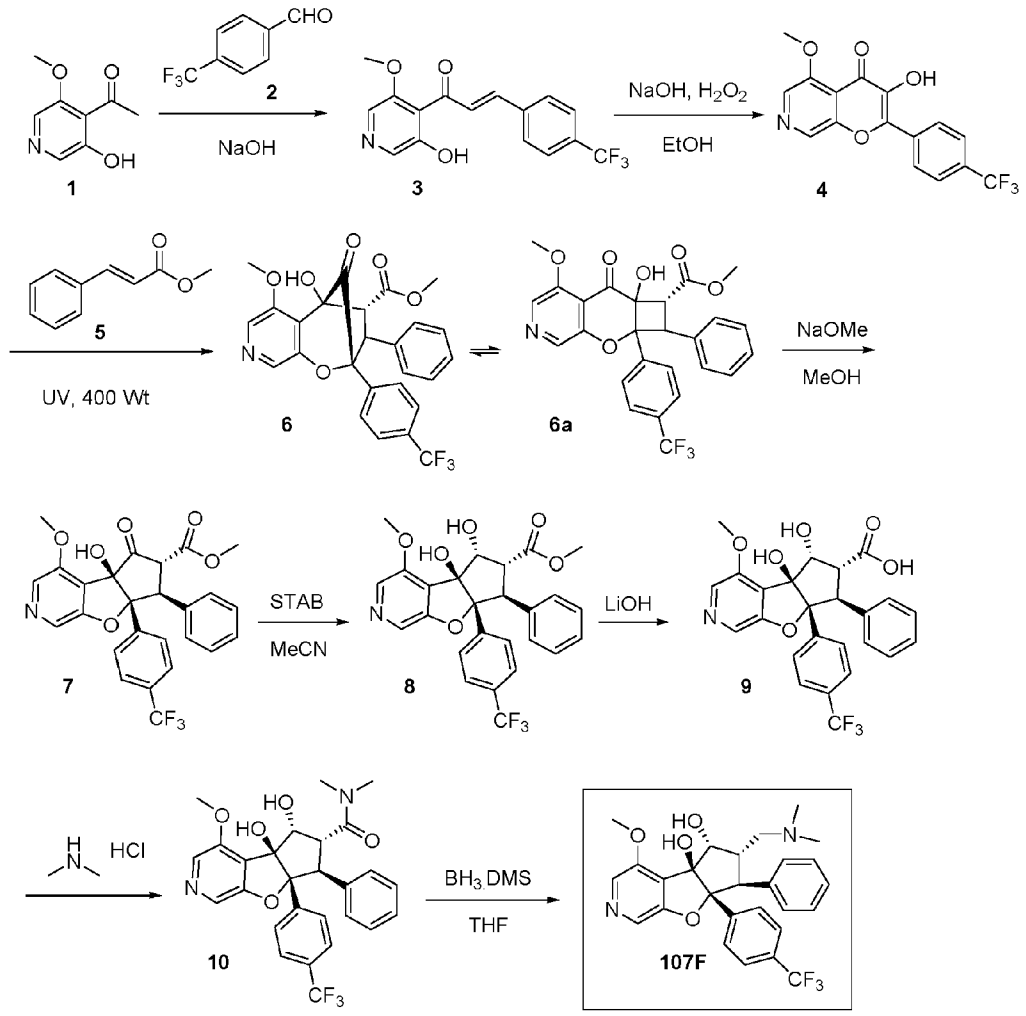
Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 106F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**11**, 0.59 g, 1.18 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.13 ml 11.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a 60ºC. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol (5.0 ml) y se calentó de nuevo durante 10 h a 60ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combi-flash (12 g, RediSep) usando metanol en diclorometano al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S,5R,6S,7S,*7a*R)-7a*-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 75 mg, 13%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm] Fase móvil: TEA al 0.1% en n-Hexano/EtOH=85/15 (v/v). Pico 1 (46 mg), $[\alpha]_D$ +9.6° (c 0.250, $CHCl_3$), R_t = 14.72, ee >99% MS (ESI) *m/z* 483.28 $[M+1]^+$UPLC: 98.5%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.83 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.98 (s, 1H). Pico 2 (Comp. Nº 106F, 29 mg), $[\alpha]_D$ -2.4° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 26.39, ee >99% MS (ESI) *m/z* 483.33 $[M+1]^+$, UPLC: 99.3%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H) 6.97-6.95 (m, 3H), 6.83 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 5.641 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, *J*= 14.1 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.95 (d, *J* = 4.2Hz, 1H).

Ejemplo 107

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 107F)





Síntesis de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il) etan-1-ona (**1**, 10.0 g, 59.8 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (**2**, 10.41 g, 59.8 mmol) en metanol (50 ml), se añadió hidróxido de sodio (7.17 g, 179.4 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente metanol se separó por destilación a presión reducida y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH-7 a 0ºC. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 16.1 g, 83.0%; MS (ESI) *m/z* 324.22[M+1]$^+$.

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-**c**]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 15.0 g, 46.4 mmol) en etanol (150 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio (2.22 g, 55.68 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (36.80 ml, 324.8 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60ºC. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de ácido clorhídrico 6 M a pH ~7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío, pentano y se secó a vacío para proporcionar la 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 3.2 g, 20%; MS (ESI) *m/z* 338.09[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**, 3.2 g, 9.48 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 15.38 g, 94.88 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-

metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.5 g, 74%; MS (ESI) *m/z* 499.39[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**)

Una disolución de *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**, 3.5 g, 7.0 mmol) se suspendió en metanol (35 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (7.0 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.2 g, bruto; MS (ESI) *m/z 500.16*[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**)

Una disolución de rac-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (7, 3.2 g, 6.40 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se enfrió a 0ºC, se añadieron ácido acético (3.84 g, 64.07 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (8.14 g, 38.44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g, 38.0%; MS (ESI) *m/z* 502.19[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**, 1.2 g, 2.39 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2:1:1, 12 ml), se añadió hidróxido de litio (0.574 g, 23.9 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró y se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.90 g, 80%; MS (ESI) *m/z 488.37* [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**10**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**9**, 0.9 g, 1.84 mmol) en diclorometano (18 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.859 g, 5.53 mmol), hidroxibenzotriazol (0.846 g, 5.53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.82 ml, 11.04 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.750 g, 9.2 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**10**) como un sólido blanquecino; Rendimiento: 0.60 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 515.22 [M+1]$^+$.

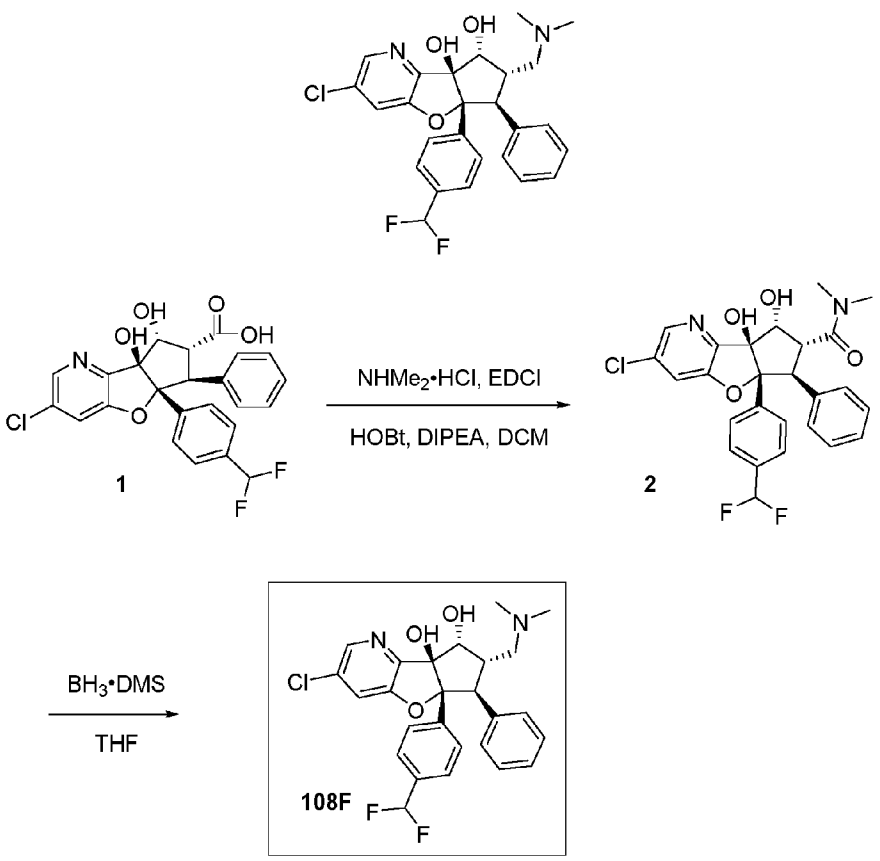
Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 107F)

A una disolución *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**10**, 0.6 g, 1.16 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.10 ml, 11.66 mol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.0 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC, después se calentó a reflujo a 70ºC durante 36 h Los disolventes se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 5-10%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco; Rendimiento: 0.310 g, 53% (mezcla racémica), MS (ESI) *m/z* 501.27 [M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC

preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250)mm, 5 µl] dietilamina al 0.1% en n-hexano/isopropanol 70/30 v/v; Pico 1 (42 mg), $[\alpha]_D$ +34.1° (c 0.3, $CHCl_3$), R_t = 7.587 min, ee = 99.78%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.08 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H), 7.00 *(d, J*= 7.32 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 1.72 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (d, *J*= 13.92 Hz, 1H), 3.20 (d, *J=21.16Hz* 1H), 2.21 (s, 6H), 1.99 (s, 2H); Pico 2 (Comp. Nº 107F, 65 mg), $[\alpha]_D$ -53.2° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 15.337 min, ee = 99.60%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.07 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.32 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.51 (d, *J*=3.16, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 14.04 Hz, 1H), 3.16 (s,1H), 2.20 (s, 6H), 1.99 (d, *J*=9.4 Hz, 2H).

Ejemplo 108

(*5aR,6S,7R,8R,8aS*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 108F)



Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxílico (**1**, 0.47 g, 1.00 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.576 g, 3.00 mmol), hidroxibenzotriazol (0.46 g, 3.00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.776 g, 6.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.408 g, 5.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (4.0 g, RediSep) usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dlhidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**2**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.35 g, 70%; MS (ESI) *m/z* 501.13 $[M+1]^+$.

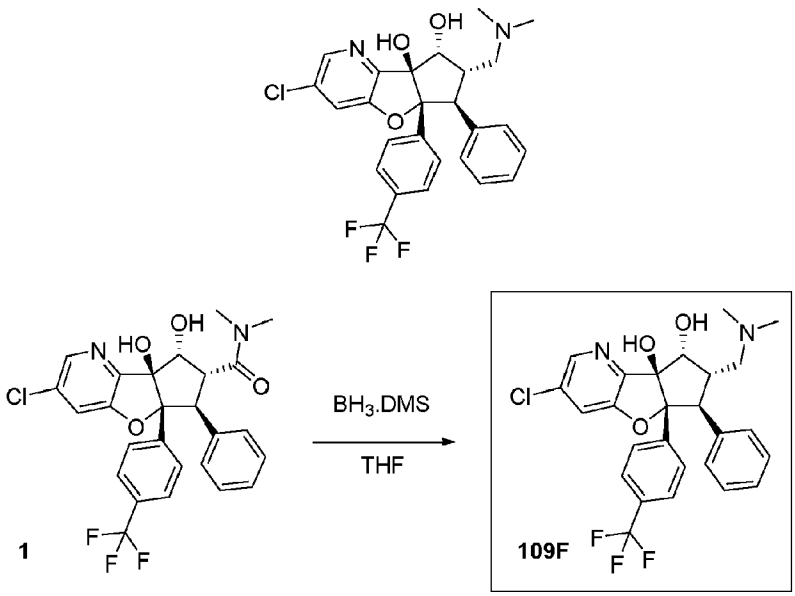
Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 108F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**2**, 0.35 g, 0.6796 mmol) en tetrahidrofurano seco (6.0 ml) a 0ºC, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.66 ml, 6.796 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó a 60-70ºC durante 5 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y

se calentó de nuevo durante 10 h a 60ºC. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 80 mg, 23.53%; MS (ESI) *m/z* 487.15 $[M+1]^+$, UPLC: 98.5%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm]; n-Hexano/EtOH=75/25 (v/v); Pico 1 (Comp. Nº 108F, 2.2 mg); R_t = 7.69, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 487.22 $[M+1]^+$; UPLC: 98.6%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 5H), 6.82 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H). Pico-2 (2.1 mg); R_t = 19.71, ee >95%; MS (ESI) *m/z* 487.23 $[M+1]^+$; UPLC: 99.0%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 5H), 6.83 (t, *J* = 57.1 Hz, 1H), 6.02 (S, 1H), 4.47 (s, 1H),3.89 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.02 (bs,1H), 1.90 (s, 1H).

Ejemplo 109

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 109F)

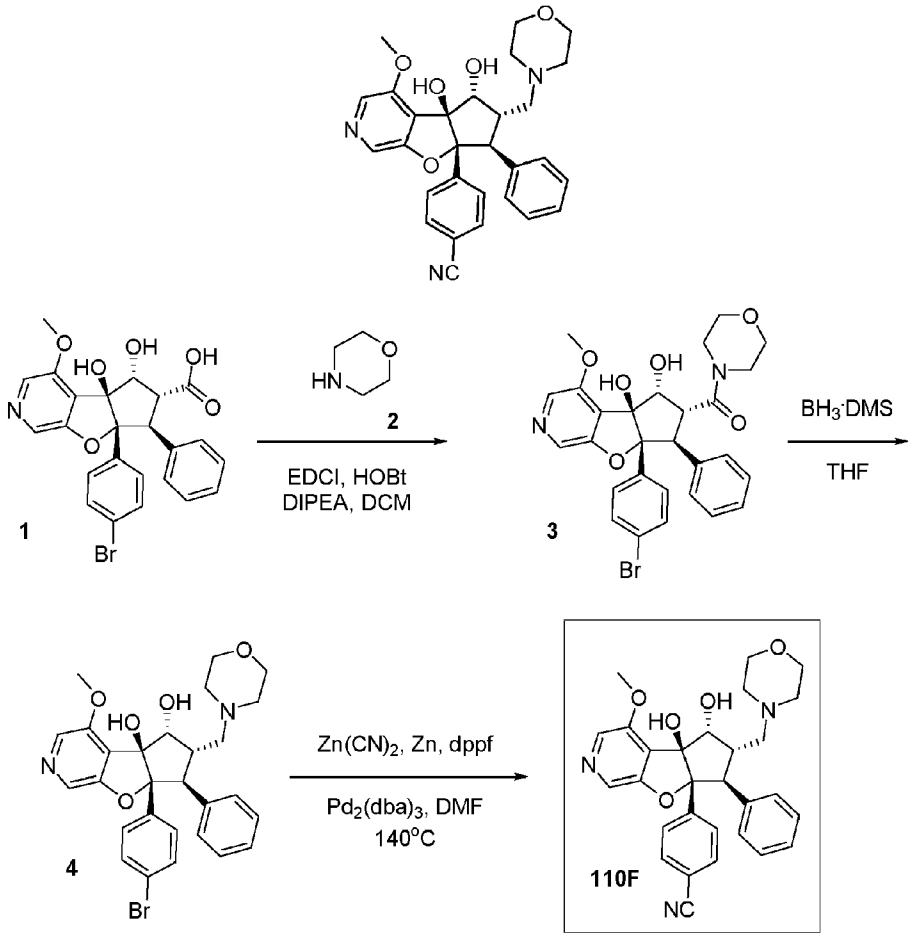


Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 109F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamida (**1**, 0.20 g, 0.386 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.36 ml 3.86 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 3 h a 60ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (3.0 ml) y se calentó de nuevo durante 10 h a 60ºC. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12.0 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 32 mg, 16%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm] usando n-Hexano/EtOH=70/30 (v/v) fase móvil. Pico 1 (Comp. Nº 109F, 17 mg), $[\alpha]_D$ -93.2° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 6.12, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 505.19 $[M+1]^+$, UPLC: 97.06%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.09-6.97 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.38 (s ancho, 1H), 4.47 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.05 (m, 1H). Pico 2 (11 mg), $[\alpha]_D$ +99.1° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 12.18, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 505.19 $[M+1]^+$, UPLC: 97.92%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.18 (d, *J* = 1.84 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.09-6.96 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.34 (s ancho, 1H), 4.47 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.02-2.00 (m, 1H).

Ejemplo 110

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 110F)



Síntesis de rac-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.2 g, 2.40 mmol) en diclorometano (12 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.37 g, 7.22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.97 g, 7.22 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.21 ml, 12.12 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió morfolina (**2**, 0.63 g, 7.20 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 0-4%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.91 g, 66%; MS (ESI) *m/z* 567 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**)

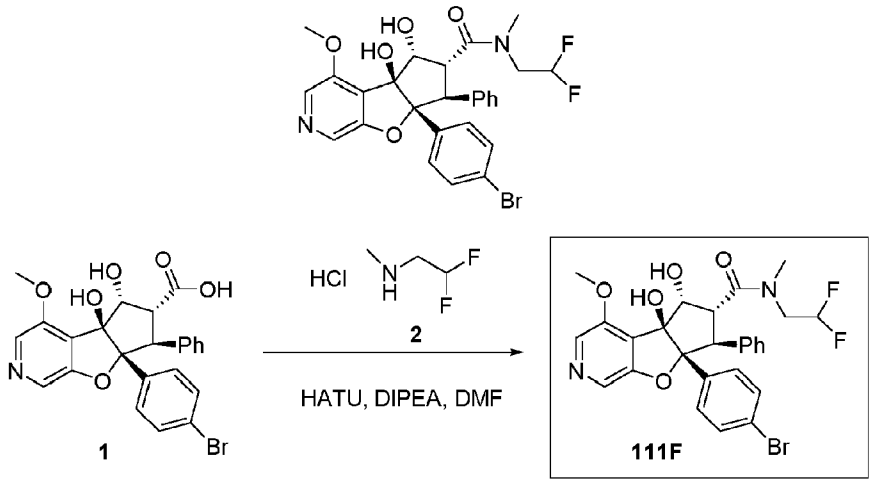
A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (**3**, 0.8 g, 1.41 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.1 ml, 14.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a reflujo a 80ºC durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron hasta el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 80%; MS (ESI) *m/z* 553.17 $[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 110F)

A una disolución de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**4**, 0.6 g, 1.00 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.76 g, 6.52 mmol) y zinc en polvo (0.07 g, 0.12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.006 g, 0.02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.003g, 0.003 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 3-4% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil1)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.30 g, 55% (mezcla racémica). Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ], n-Hexano/EtOH=30/70 v/v. Pico-1 (Comp. Nº 110F, 69 mg), $[\alpha]_D$ - 4.0° (c 0.45, $CHCl_3$), R_t =5.548 min, ee >99.88%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz 2H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s ancho, 4H), 3.31(s ancho, 1H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.33 (s ancho, 1H), 2.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 458.31 $[M+1]^+$; Pico-2 (60 mg), $[\alpha]_D$ +4.3° (c 0.28, $CHCl_3$), R_t = 8.285 min, ee >95.22%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz 2H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s ancho, 4H), 3.31(s ancho, 1H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.33 (s ancho, 1H), 2.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 458.31 $[M+1]^+$.

Ejemplo 111

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 111F)

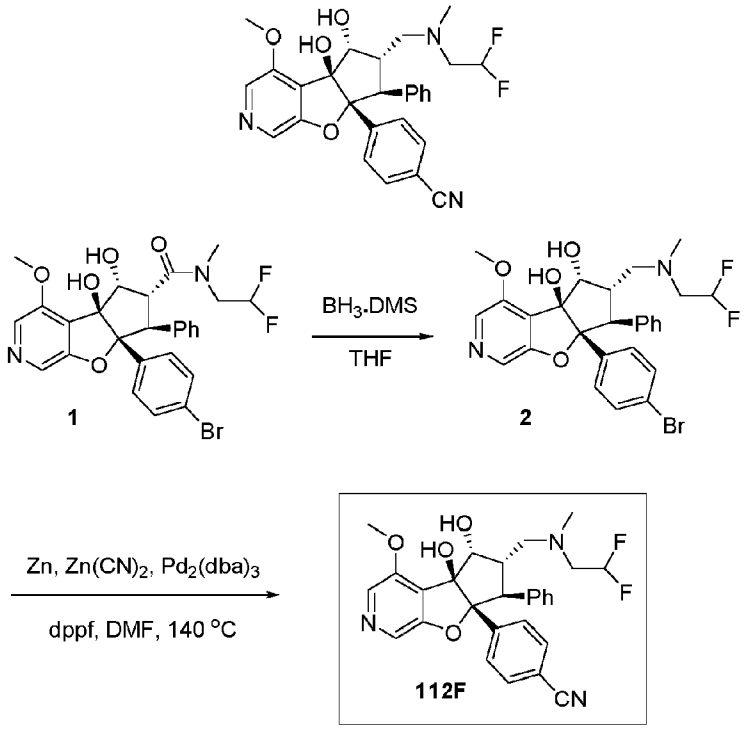


Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 111F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.0 g, 2.0 mmol) en *N,N*- dimetilformamida (20 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (2.29 g, 6.0 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.8 ml, 10.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de 2,2-difluoroetan-1-amina (**2**, 0.39 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. La purificación adicional se hizo en HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 111F) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.6 g, 54% ; MS (ESI) *m/z* 575.25 $[M+1]^+$, UPLC: 99.64%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.01 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.56-6.29 (m, 1H), 5.74(s, 1H), 5.22 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.79 (t, *J*= 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 5.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H).

Ejemplo 112

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 112F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

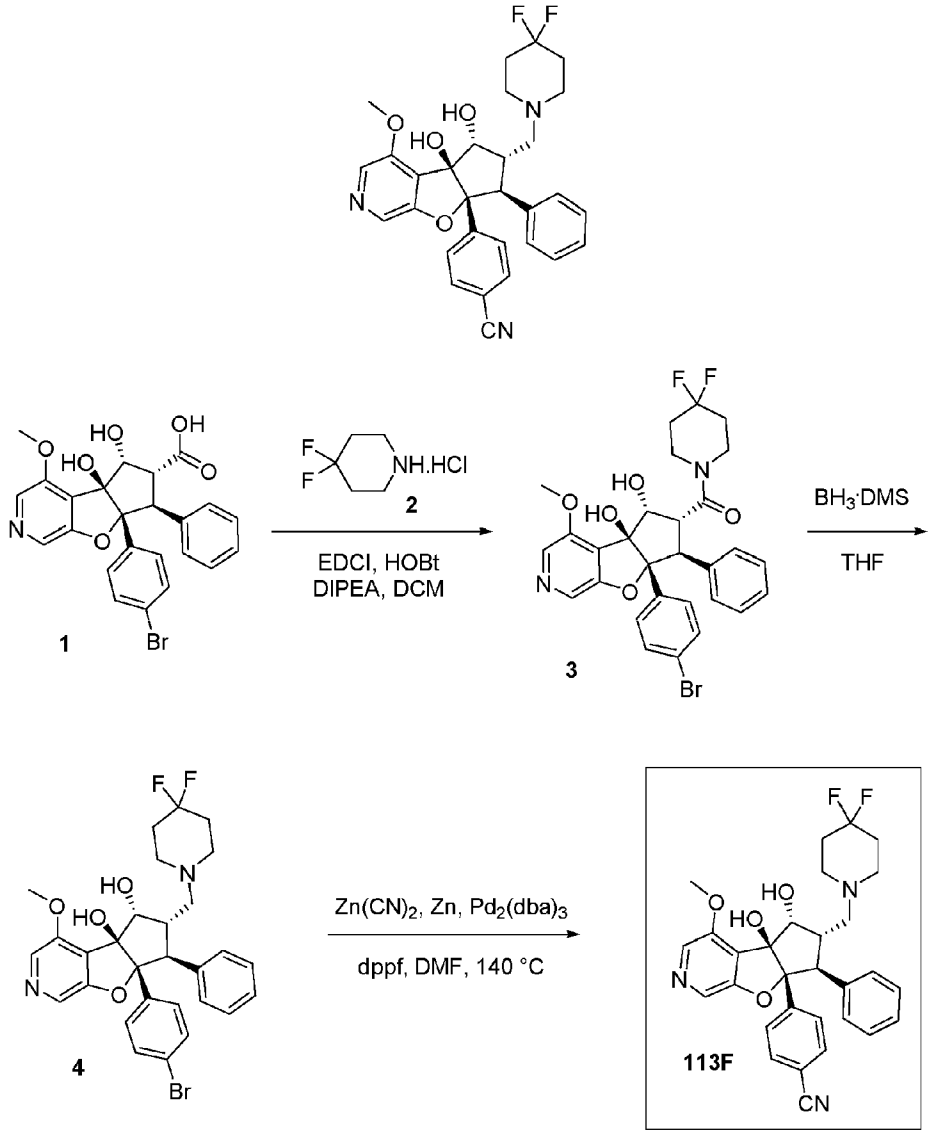
A una disolución de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.6 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.0 ml, 10.0 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 80ºC durante 6 h. Los disolventes se concentraron y el compuesto se secó para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.55 g, 95%; MS (ESI) *m/z* 559.57[M-I]$^-$, UPLC: 89.48%.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 112F)

A una mezcla de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**, 0.55 g, 0.98 mmol) en *N,N*- dimetilformamida (5.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (690 mg, 5.89 mmol) y zinc en polvo (13 mg, 0.19 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16.0 mg, 0.029 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (27.0 mg, 0.029 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 6 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. El compuesto bruto se sometió a HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S,5R,6S,7S,7aR*)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm] usando TEA al 0.1% en *n*-Hexano/IPA = 80/20 (v/v) Fase móvil. Rendimiento: 0.12 g, 23%, Pico 1 (49 mg), $[\alpha]_D$ +48.8° (c 0.24, $CHCl_3$), R_t = 9.414 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 508.29 [M+1]$^+$; UPLC: 99.36%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 5H), 6.33-6.06 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.31-2.87 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.53 (s, 3H). Pico 2 (Comp. Nº 112F, 49 mg), $[\alpha]_D$ -10.8° (c 0.24, $CHCl_3$), R_t = 14.357 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 508.29 [M+1]$^+$; UPLC: 96.14%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 5H), 6.31-5.17 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 7.0 Hz,1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 13.8, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 113

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 113F)



Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.9 g, 1.8 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.03 g, 5.41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.72 g, 5.41 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.65 ml, 9.12 mmol) a 0ºC y se agitó durante 5 minutos antes de añadir hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (**2**, 1.4 g, 9.12 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a t.a. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 0-4%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.67 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 601.01 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**, 0.6 g, 1.00 mmol) en tetrahidrofurano

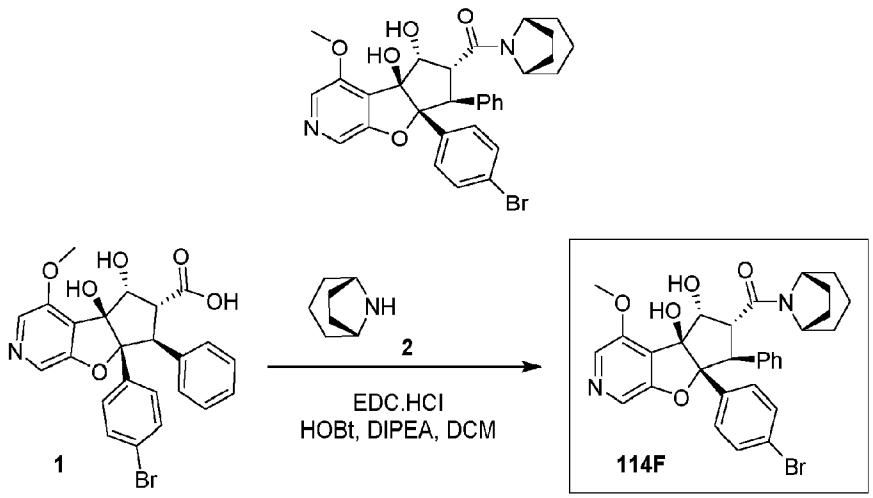
seco (25 ml) a 0ºC, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.0 ml, 10.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a reflujo a 80ºC durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 1-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron hasta el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((4,4-difluoropiperldin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.560 g, 95.7%; MS (ESI) *m/z* 587.17[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 113F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**, 0.50 g, 0.85 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.59 g, 5.12 mmol) y zinc en polvo (0.006 g, 0.10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.009 g, 0.0025 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.023g, 0.025 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y se calentó la mezcla a 140ºC durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-4% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.325 g, 71% (mezcla racémica). Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 × 250) mm, 5 µ] en n-hexano/isopropanol 80/20 v/v isocrático. Pico-1 (79 mg), $[\alpha]_D$ +10.0° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 10.477 min, ee = 99.90%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.70-2.49(m, 5H), 2.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.97 (s ancho, 4H); MS (ESI) *m/z* 458.3[M+1]$^+$; Pico-2 (Comp. Nº 113F, 74 mg), $[\alpha]_D$ - 4.4° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 13.904 min, ee = 99.42%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.70-2.49(m, 5H), 2.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.97 (s ancho, 4H); MS (ESI) *m/z* 458.31[M+1]$^+$.

Ejemplo 114

Rac-((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 114F)



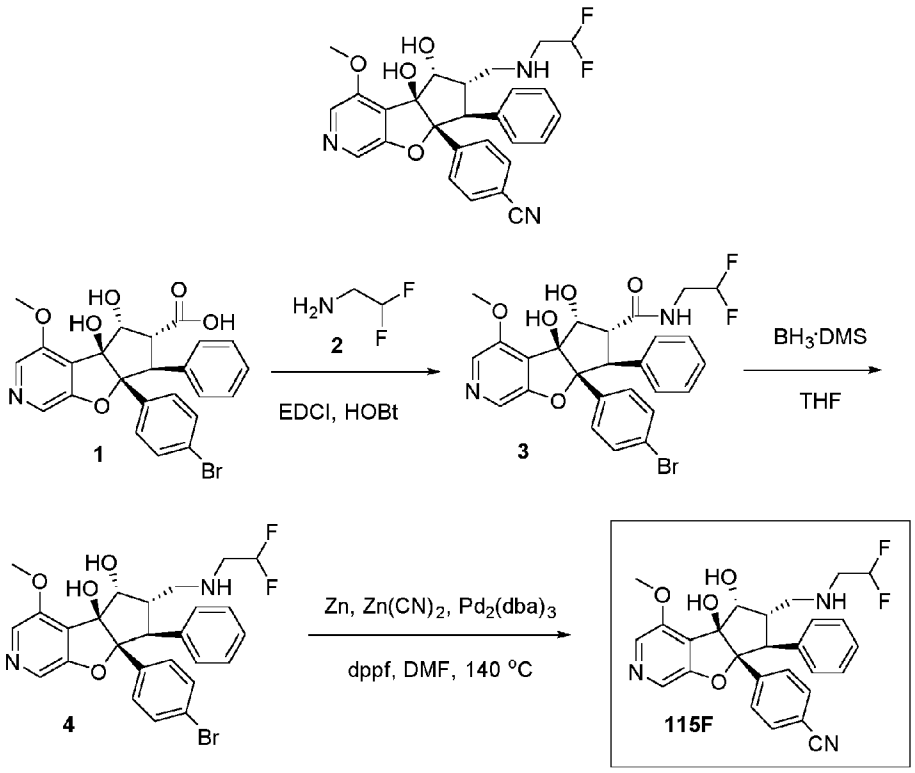
Síntesis de *rac*-((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 114F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.05 g, 0.10 mmol) en diclorometano (5.0 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.043 g, 0.32 mmol), hidroxibenzotriazol (0.04 g, 0.3 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.09 ml, 0.5 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 8-azabiciclo[3.2.1]octano (0.016 g, 0.15 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la *rac*-((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-

il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 114F) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.0 mg, 43%. MS (ESI) *m/z* 591.18[M+1]$^+$; UPLC 99.6%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, a alta temperatura VT(373K) δ: 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.01-1.78 (m, 8H), 1.60-1.55 (m, 4H).

Ejemplo 115

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 115F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.00 g, 2.01 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g, 6.03 mmol), hidroxibenzotriazol (0.923 g, 6.03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.81 g, 14.08 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2,2-difluoroetan-1-amina (**2**, 0.814 g, 10.06 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.00 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 561.14[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**3**, 1.0 g, 1.78 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.35 g, 70.85 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-

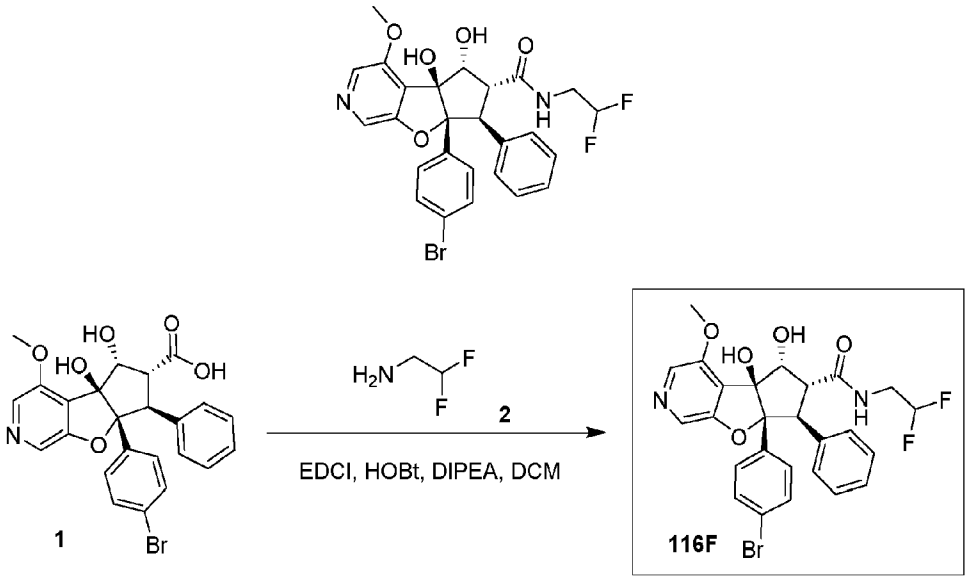
metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 82%; MS (ESI) *m/z* 547.20[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 115F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6S,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 0.6 g, 1.09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.771 g, 6.59 mmol) y zinc en polvo (0.0085 g, 0.131 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012g, 0.021 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.030g, 0.032 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 8 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac-4*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a[1-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.230 g, 42% (racémico); MS (ESI) *m/z* 494.32[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ] en hexano/IPA=20/80 (v/v). Pico 1 (Comp. Nº 115F, 113 mg), $[\alpha]_D$ +48.6° (c 0.283, $CHCl_3$), R_t = 6.441 min, ee : 99.66%; MS (ESI) *m/z* 494.32[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m,3H), 7.00 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 6.10-5.70 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.19 (d, *J*=5.16 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.14 (d, *J*=12.56 Hz, 1H), 2.88 (t, *J*=15.42Hz, 2H), 2.69 (t, *J*=11.84Hz, 1H), 2.54 (m, 1H). Pico-2 (117 mg), $[\alpha]_D$ -48.9° (c 0.35, $CHCl_3$), R_t = 19.449 min, ee :99.67%; MS (ESI) *m/z* 494.32[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H),7.49 (d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*= 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m,3H), 7.00 (d, *J*=7.28 Hz, 2H), 6.11-5.70 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.19 (d, *J*=5.16 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (d, *J*=14.24 Hz, 1H), 3.14 (d, *J*=12.56 Hz, 1H), 2.88 (t, *J*=15.42 Hz, 2H), 2.69 (t, *J*=11.84 Hz, 1H), 2.54 (m,1H).

Ejemplo 116

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 116F)



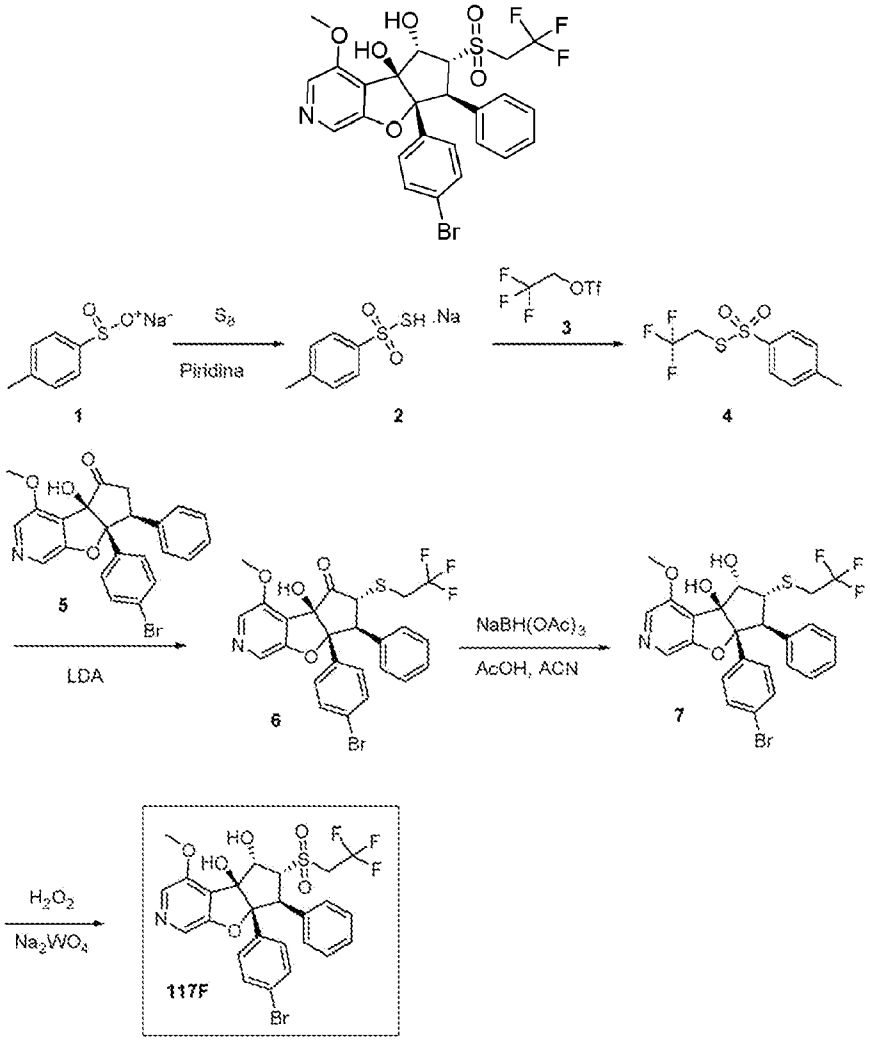
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Comp. Nº 116F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.07 g, 0.14 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.08 g, 0.42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.064 g, 0.42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 0.98 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2,2-difluoroetan-1-amina (0.057 g, 0.70 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-

dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 116F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.05 g, 50.7%; MS (ESI) *m/z* 561.19[M+1]$^+$; Pureza: 98.25%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.03 (m, 4H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.04-5.76 (m, 1H), 5.06 (d, J = 4.72 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.08 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.16 y 4.72 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) 3.48-3.36 (m, 2H).

Ejemplo 117

Rac-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 117F)



Síntesis de *S*-ácido 4-metilbencenosulfonotioico, sal de sodio (**2**)

Una disolución de 4-metilbencenosulfinato de sodio (**1**, 50.0 g, 280.6 mmol) y azufre en polvo (8.96 g, 59.8 mmol) en piridina (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el producto bruto, que se lavó con n-pentano y se secó a vacío para proporcionar el *S*-ácido 4-metilbencenosulfonotioico, sal sódica (**2**) como un sólido marrón. Rendimiento: 55.0 g, 92.0%; MS (ESI) m/z 186.97[M-1]$^-$.

Síntesis de 4-metilbencenosulfonotioato de *S*-(2,2,2-trifluoroetilo) (**4**)

A una disolución de *S*-ácido 4-metilbencenosulfonotioico, sal sódica (**2**, 10.0 g, 47.39 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (100 ml) a 0ºC, se añadieron K_2CO_3 (6.54 g, 47.39 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (**3**, 13.14 g, 56.8 mmol). La masa de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano al 5-10%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el 4-metilbencenosulfonotioato de *S*-(2,2,2-trifluoroetilo) (**4**) como un líquido incoloro. Rendimiento: 2.6 g, 20.0%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J*=8.32, 2H), 7.37 (d, *J*=8.16, 2H), 3.77

(m, 2H), 2.46 (s, 3H);

Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**6**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**5**, 1.0 g, 2.21 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se añadió diisopropilamida de litio (disolución 2.0 M en THF) (1.32 ml, 2.65 mmol) a -78ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 1.5 h. Se añadió una disolución de 4-metilbencenosulfonotioato de *S*-(2,2,2-trifluoroetilo) (**4**, 1.19 g, 4.42 mmol) en tetrahidrofurano a -78ºC, después lentamente la masa de reacción se llevó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, se enfrió a 0ºC, se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**6**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, 80%; MS (ESI) *m/z* 566.35[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**7**)

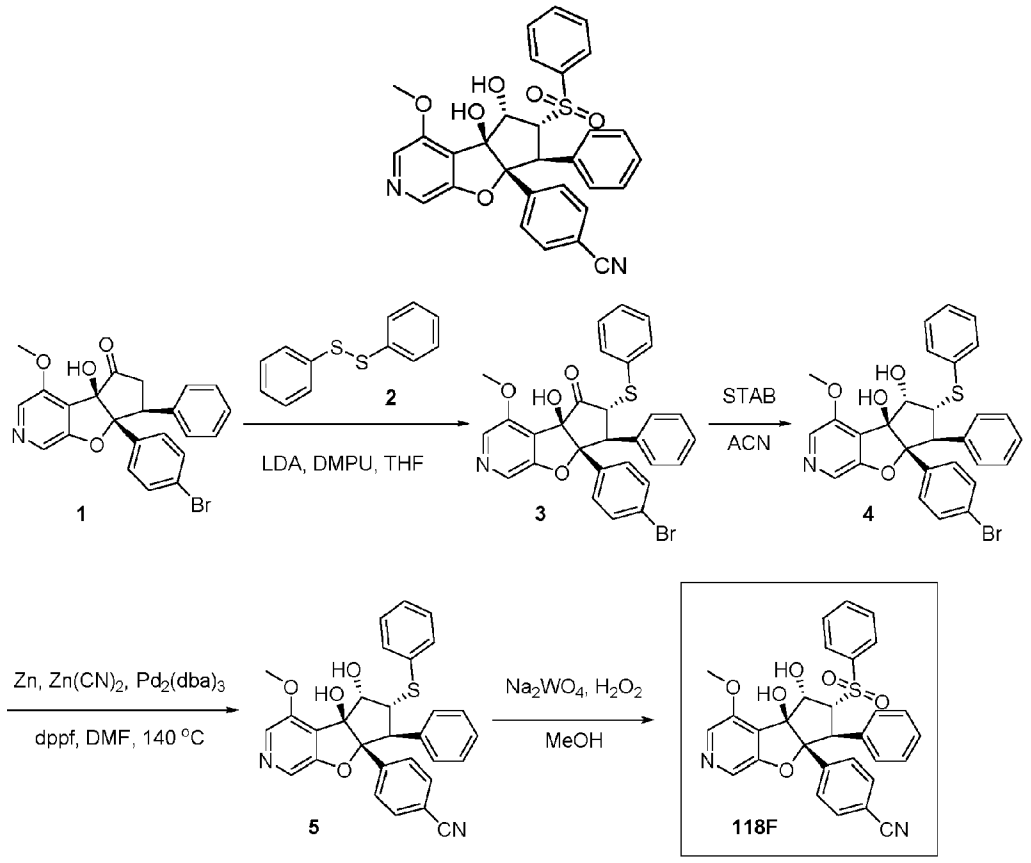
Una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**6**, 1.0 g, 1.76 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se enfrió a 0ºC, A esta disolución se añadieron ácido acético (1.06 g, 17.65 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2.25 g, 10.59 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 5-6%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**7**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.81 g, 81.0%; MS (ESI) *m/z* 568.14[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 117F)

Una disolución de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**7**, 0.1 g, 0.175 mmol) en metanol (2 ml) se enfrió a 0ºC después se añadieron peróxido de hidrógeno al 30% en agua (0.1 ml, 0.87 mmol) y tungstato de sodio (0.022 g, 0.0875 mmol) a la disolución anterior. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el disolvente se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 117F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.009 g, 9%; MS (ESI) *m/z* 600.18[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.06 (m, 5H), 6.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.90 (s, 3H).

Ejemplo 118

Rac-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 118F)



Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**3**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**1**, 1.0 g, 2.212 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -15ºC, se añadió diisopropilamida de litio 1 M en tetrahidrofurano (4.42 ml, 4.424 mmol) y se agitó durante 30 min, a la misma temperatura seguido de adición de 1,2-difenildisulfano (**2**, 0.53 g, 2.433 mmol) y *N*,*N*'-dimetilpropilenurea (1.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 45% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.9 g, 73%; MS (ESI) *m/z* 560.96[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(*4bS,5S,6R,7S,7aR*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**3**, 0.9 g, 1.60 mmol) en acetonitrilo (36 ml) a 0ºC, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2.04 g, 9.64 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 5 min seguido de adición de ácido acético (0.96 g, 16.01 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 65% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.6 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 562.37[M-1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**5**)

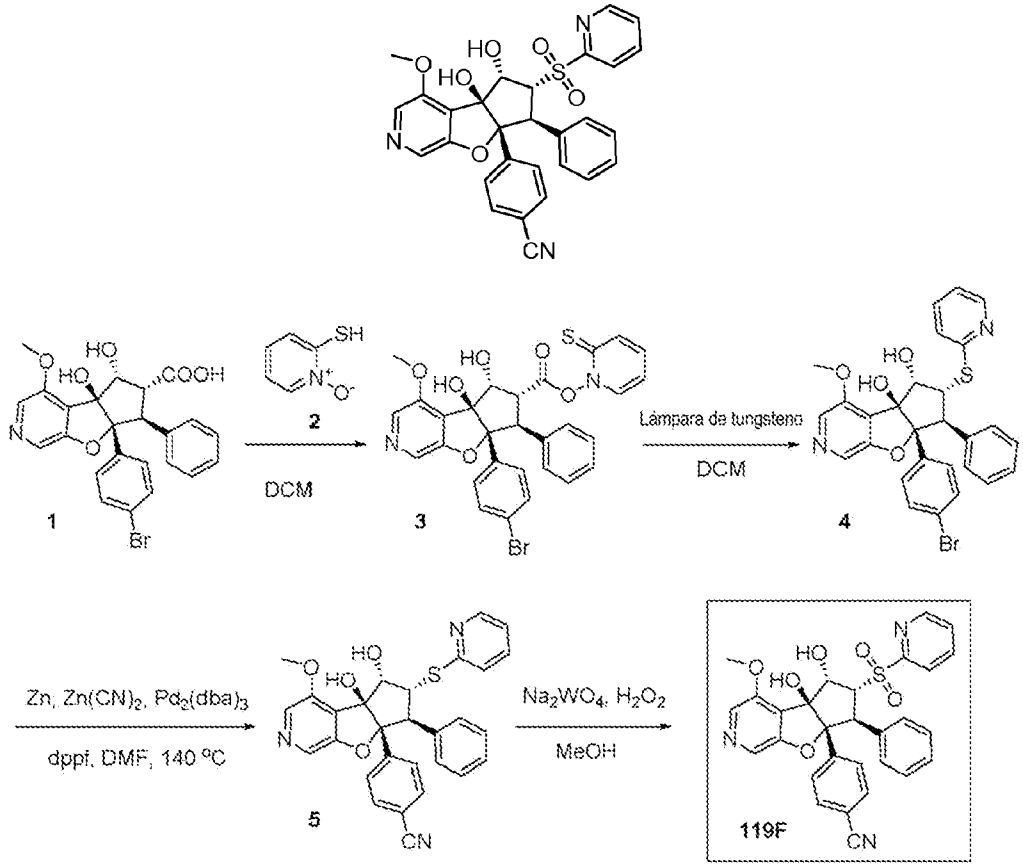
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**4**, 0.8 g, 1.42 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (16 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.251 g, 2.14 mmol) y zinc en polvo (0.01 g, 0.14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.104 g, 0.14 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.04 g, 0.042 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.6 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 509.5[M-1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 118F)

A una disolución de *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**5**, 0.1 g, 0.196 mmol) en metanol (2.0 ml) a 0ºC, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0.11 ml, 0.984 mmol) seguido de adición de tungstato de sodio (0.029 g, 0.098 mmol). La masa de reacción se agitó durante 36 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con agua y se extrajo con metanol en diclorometano al 10%. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 118F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.025 g, 23.5%; MS (ESI) *m/z* 541.3[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 4H), 6.97-6.91 (m, 5H), 6.15-6.08 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.8 Hz, 4.0 Hz 1H), 4.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

Ejemplo 119

Rac-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 119F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.50 g, 5.03 mmol) y 1-óxido de 2-mercaptopiridina (**2**, 0.958 g, 7.54 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0ºC, se añadió *N*,*N*-diciclohexilcarbodiimida (1.5 g, 7.54 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en la oscuridad. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por trituración con n-pentano y éter dietílico para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.80 g, 59%; MS (ESI) *m*/*z* 606.42[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7S,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**3**, 1.80 g, 2.97 mmol) en diclorometano seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo usando una lámpara de tungsteno (200 W) durante 10 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 3%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.66 g, 54%; MS (ESI) *m*/*z* 563.36[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (**5**)

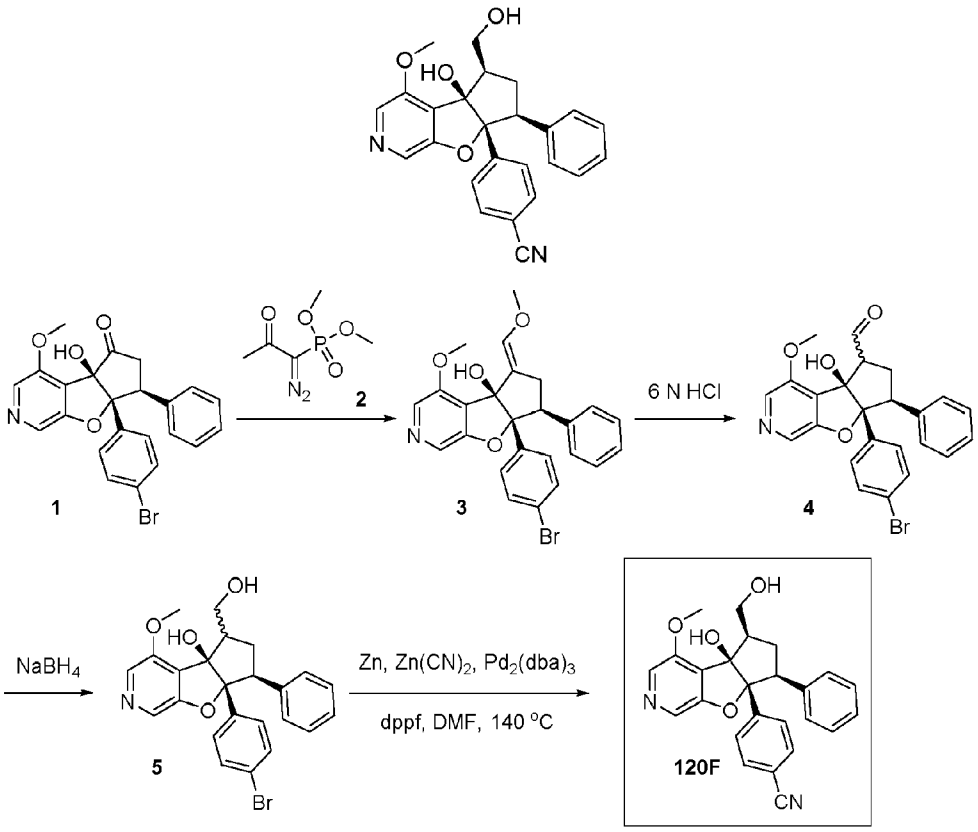
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**, 0.4 g, 0.711 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.499 g, 4.27mmol) y zinc en polvo (0.005 g, 0.085 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.008 g, 0.0142 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.019 g, 0.0213 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 8 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.2 g, 55%; MS (ESI) *m*/*z* 510.41[M+1]$^+$

Síntesis de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 119F)

A una disolución de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (**5**, 0.20 g, 0.392 mmol) en metanol (75 ml) a 0ºC, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0.066 g, 1.96 mmol) seguido de adición de tungstato de sodio (0.080 g, 0.275 mmol). La masa de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 119F) como un sólido blanco Rendimiento: 0.025 g, 11.7%; MS (ESI) *m*/*z* 542.28[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J=4.12 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (t, J=7.30 Hz, 1H), 7.63 (t, J=5.56 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 6.84 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J=7.28 Hz, 2H), 6.58 (d, J=7.28 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.06 (d, J=5.92 Hz, 1H), 5.24 (dd, J=15.64 Hz,4.92 Hz, 1H), 4.88 (t, J=9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

Ejemplo 120

4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 120F)



Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (**3**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**1**, 0.5 g, 1.105 mmol) en metanol (20 ml) a 0ºC se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (**2**, 0.248 ml, 1.658 mmol) seguido de K_2CO_3 (0.305 g, 2.210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 min después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción se inactivó por adición de disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 75%; MS (ESI) *m/z* 480.18[M+1]$^+$; 482.19[M+2]$^+$; el análisis por LCMS muestra la masa deseada en dos picos (71%+20%).

Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-5-carbaldehído (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (**3**, 0.4 g, 0.832 mmol) en THF (6 ml) a 0ºC se añadió ácido clorhídrico 6 N (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, el producto bruto obtenido se trituró en n-pentano y el sólido se separó por filtración para dar el *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-5-carbaldehído (**4**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.3 g, 79%; MS (ESI) *m/z* 464.12[M-1]$^-$; 466.13[M-2]$^-$. El análisis por LCMS muestra la masa deseada en dos picos (57%+23%).

Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**5**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-5-carbaldehído (**4**, 0.3 g, 0.643 mmol) en metanol (12 ml) a 0ºC, se añadió borohidruro

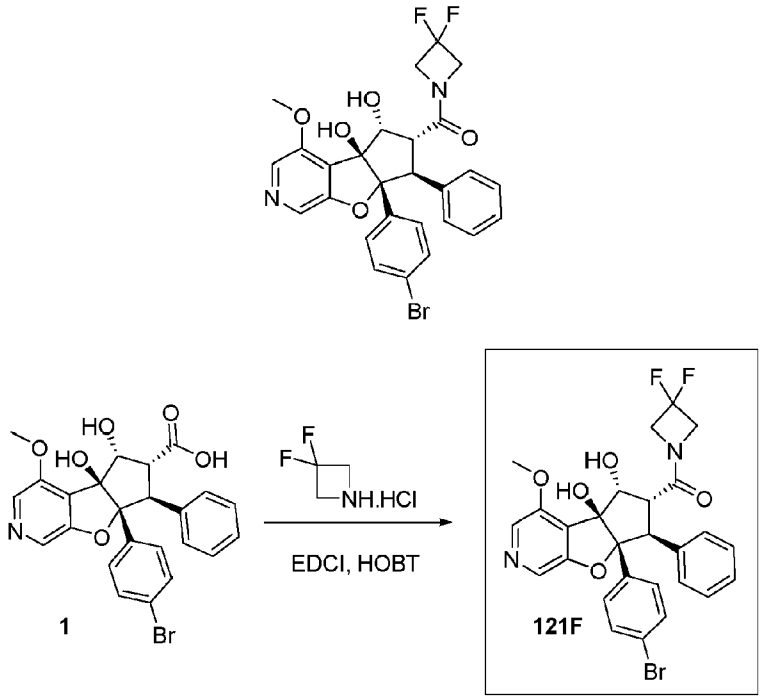
sódico (0.06 g, 1.608 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua helada. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, n-pentano y mezcla de éter al 10% en pentano y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.2 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 468.17[M+1]$^+$; 470.15[M+2]$^+$. El análisis por LCMS muestra la masa deseada en dos picos (82%+7%).

Síntesis de 4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 120F)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**5**, 0.30 g, 0.64 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (6.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.112 g, 0.96 mmol) y zinc en polvo (0.0041 g, 0.064 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.046g, 0.064 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.017 g, 0.0192 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se continuó desgasificando durante otros 5 minuto. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.2 g, 75%. (mezcla racémica); MS (ESI) *m/z* 415.42[M+1]$^+$; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 × 250) mm, 5 µ] con trietilamina al 0.1% en n-hexano/isopropanol 80/20 v/v isocrático. Pico 1 (Comp. Nº 120F, 50 mg), $[\alpha]_D$ -74.5° (c 0.22, $CDCl_3$), R_t = 28.294 min, ee =99.64%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.16 (s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.58 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.28 Hz, 2H),7.11 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.16 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.68 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.6 Hz, J=5.48 Hz, 1H), 2.71 (d, *J=Hz* 1H), 2.42 (d, *J=7.12Hz,* 1H), 2.25 (t, *J* = 6.12 Hz, 1H); Pico-2 (45 mg), $[\alpha]_D$ +75.0° (c 0.20, $CDCl_3$), R_t = 38.405 min, ee >99% RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.16 (s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.58 (d, J=8.36 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.24 Hz, 2H),7.11 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.12 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.72 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.96 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.88 Hz, J=5.72 Hz, 1H), 2.75 (t, *J*=8.08 *Hz* 1H), 2.45 (d, *J=9.4 Hz,* 1H), 2.25 (t, *J* = 6.68 Hz, 1H).

Ejemplo 121

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 121F)

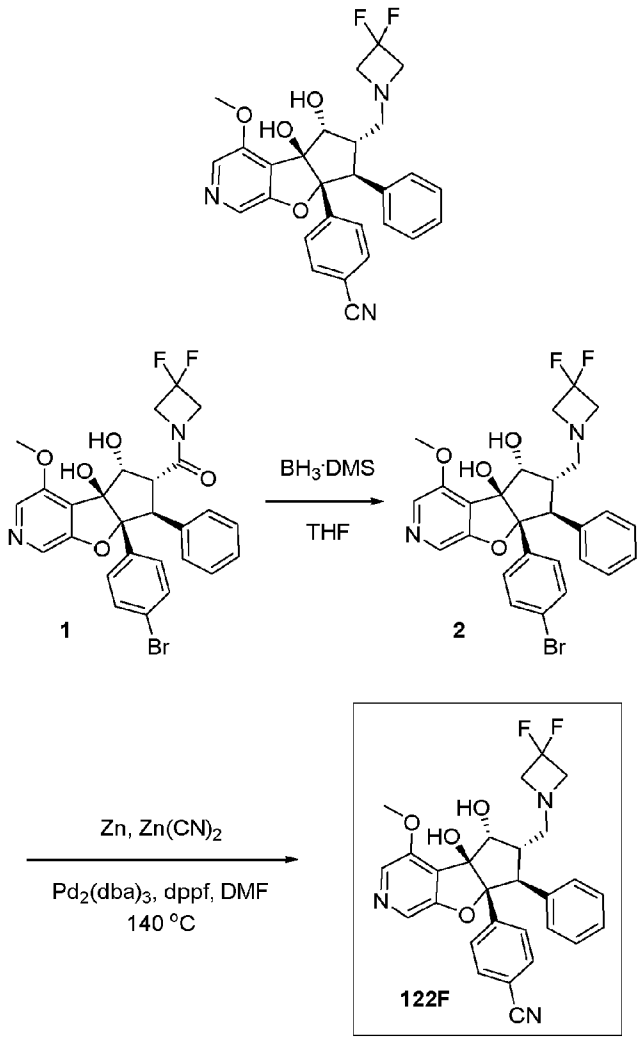


Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 121F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.72 g, 9.05 mmol), hidroxibenzotriazol (1.40 g, 9.045 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.20 g, 18.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió hidrocloruro de 3,3-difluoroazetidina (1.16 g, 9.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 121F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.20 g, 70%; MS (ESI) *m/z* 573.18[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.99 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.22 (s ancho, 3H), 4.02 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

Ejemplo 122

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il) benzonitrilo (Comp. Nº 122F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**1**, 1.20 g, 2.09 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.90 ml, 20.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con metanol a 0ºC y se calentó a reflujo a 80ºC durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró

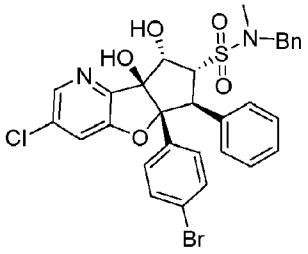
para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.60 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 559.24[M+1]$^+$.

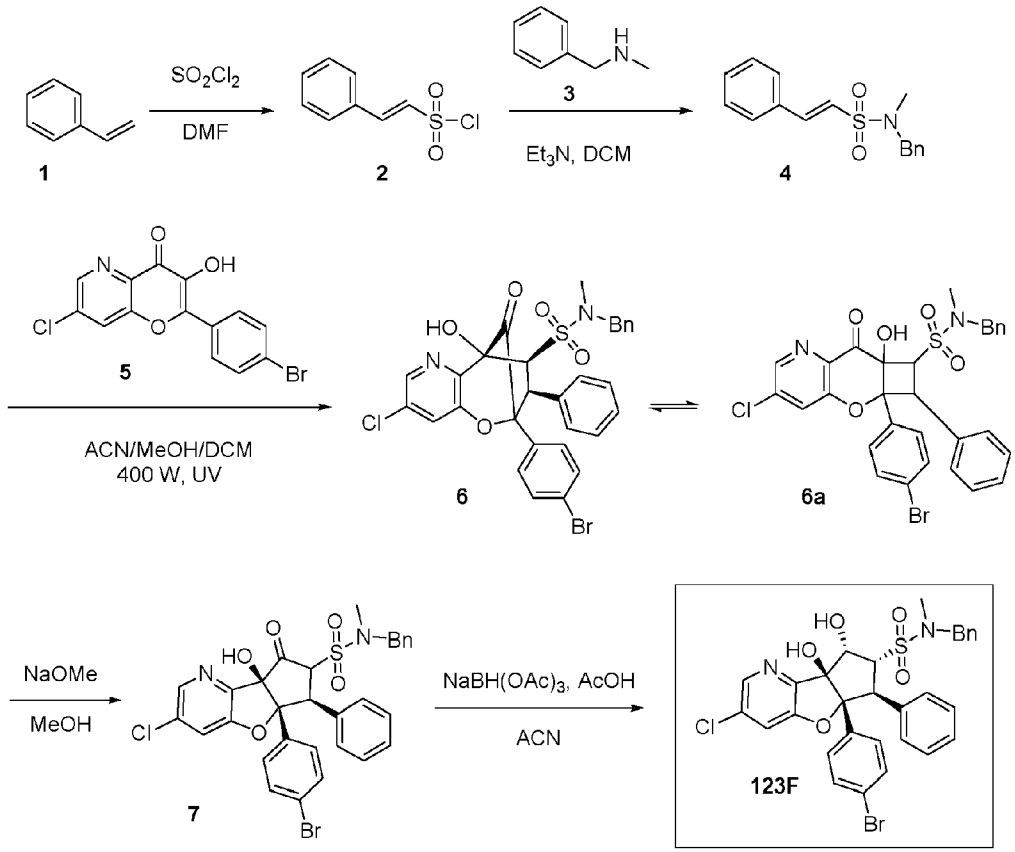
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 122F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.60 g, 1.04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.60 g, 5.23 mmol) y zinc en polvo (0.0079 g, 0.124 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.0208 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.028g, 0.0312 mmol), se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 140ºC durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.330 g, 61% (racémico), MS (ESI) *m/z* 506.27 [M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 × 250) mm, 5µ] en trietilamina al 0.1% en hexano/isopropanol 80/20 v/v isocrático. Pico 1 (80 mg), $[\alpha]_D$ -8.1° (c 0.43, $CHCl_3$), R_t = 10.350 min, ee = 99.54%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz 2H), 7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (s ancho, 1H); Pico 2 (Comp. Nº 122F, 85 mg), $[\alpha]_D$ +9.0° (c 0.43, $CHCl_3$), R_t = 14.833 min, ee = 99.18%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (s ancho, 1H).

Ejemplo 123

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 123F)





Síntesis de cloruro de ((*E*)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**2**)

A una disolución de estireno (**1**, 55.00 g, 528.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 0ºC, se añadió cloruro de sulfurilo (142.0 g, 1056.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de (*E*)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 90.0 g, bruto.

Síntesis de (*E*)-N-bencil-N-metil-2-feniletene-1-sulfonamida (**4**)

A una disolución de cloruro de (*E*)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**2**, 35.00 g, 173.26 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron trietilamina (25.0 ml, 173.26 mmol) y *N*-metil-1-fenilmetanamina (**3**, 20 ml, 156.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. La mezcla se inactivó con ice disolución acuosa de bicarbonato sódico fría (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (nº de malla 100-200) usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la (*E*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-feniletene-1-sulfonamida (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 9.0 g, 18%; MS (ESI) *m/z* 288.23[M+1]$^+$.

Síntesis de *N*-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-*N*-metil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**6** y **6a**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ona (**5**, 3.0 g, 8.54 mmol) y (*E*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenileten-1-sulfonamida (**4**, 7.0 g, 25.64 mmol) en diclorometano (100 ml), acetonitrilo (50 ml) y metanol (50 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios con luz UV durante 96 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (nº de malla 100-200) eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *N*-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-*N*-metil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**6** y **6a**) como un sólido marrón pegajoso. Rendimiento: 1.3 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-*N*-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sutfonamida (**7**)

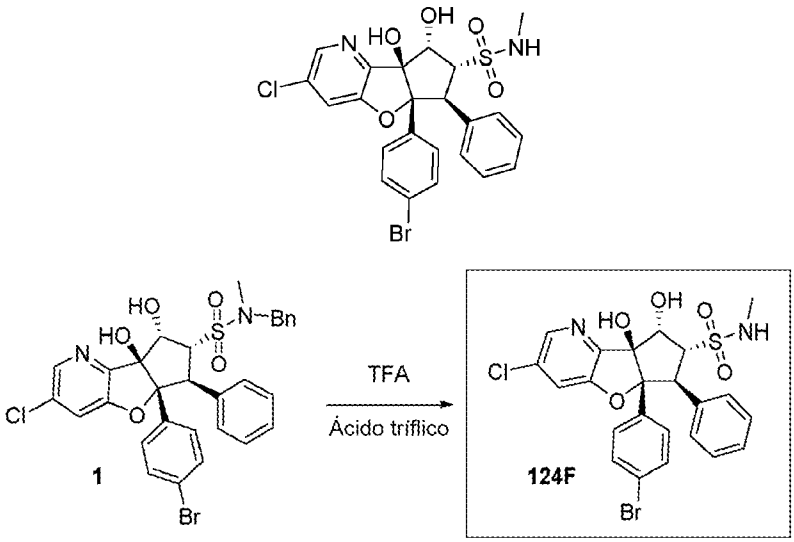
El compuesto *N*-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-*N*-metil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7*H*-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida bruto (**6** y **6a**, 1.30 g) se suspendió en metanol (15 ml) y se trató con disolución de metóxido sódico al 25% en metanol (15 ml). La reacción se calentó a 90ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,8a*R*)-*N*-bencil-5*a*-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N*-metil-8-oxo-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**7**) como un sólido marrón pegajoso. Rendimiento: 1.3 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-*N*-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-h]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 123F)

A una disolución de triacetoxiborohidruro sódico (1.20 g, 5.64 mmol), se añadió *rac*-(*5aR*,6*S*,8a*R*)-*N*-bencil-5*a*-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-*N*-metil-8-oxo-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**7**, 0.6 g, 0.94 mmol) en acetonitrilo (10 ml), ácido acético (0.56 g, 9.40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El producto bruto se purificó por Combi-flash (12 g columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 50% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-*N*-bencil-5*a*-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 123F) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.23 g, 39.0%; MS (ESI) *m/z* 641.09[M+1]$^+$; UPLC 98.0%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *d* 8.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.9 Hz. 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.99 (dd, *J* = 4.7 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.75 (m,1H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 124

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 124F)

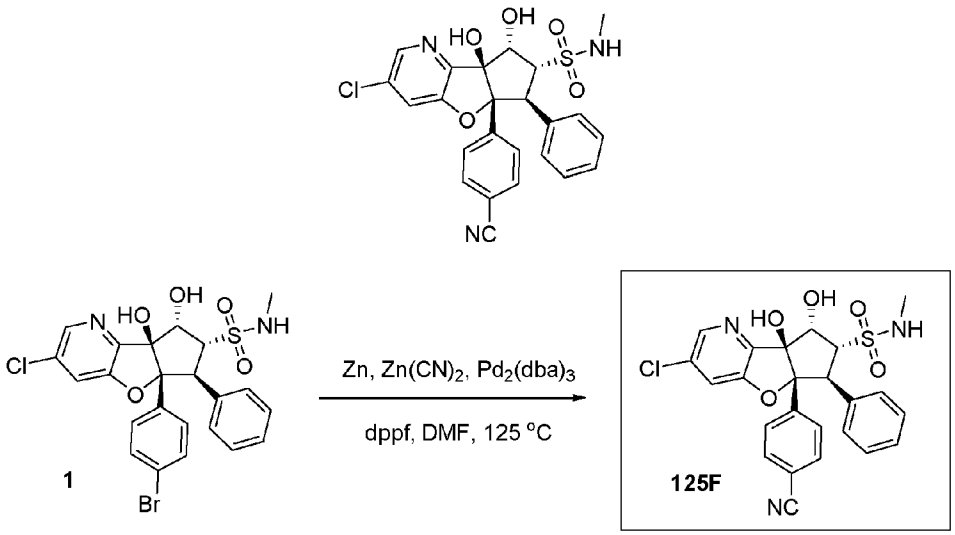


Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 124F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-*N*-bencil-5*a*-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8*a*-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (**1**, 0.190 g, 0.290 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadieron ácido trifluoroacético (2.0 ml) y ácido tríflico (2.0 ml) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-5*a*-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 124F) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.18 g, 92.0%; MS (ESI) *m/z* 550.9 [M+1]$^+$; UPLC 99.3%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz. 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.28 (bs. 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 5.84 (s ancho, 1H), 4.79 (dd, *J* = 4.3 Hz, 13.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J= 4.8 Hz, 3H).

Ejemplo 125

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 125F)

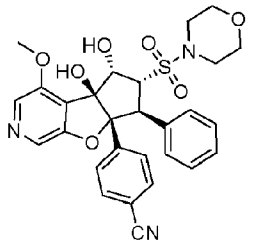


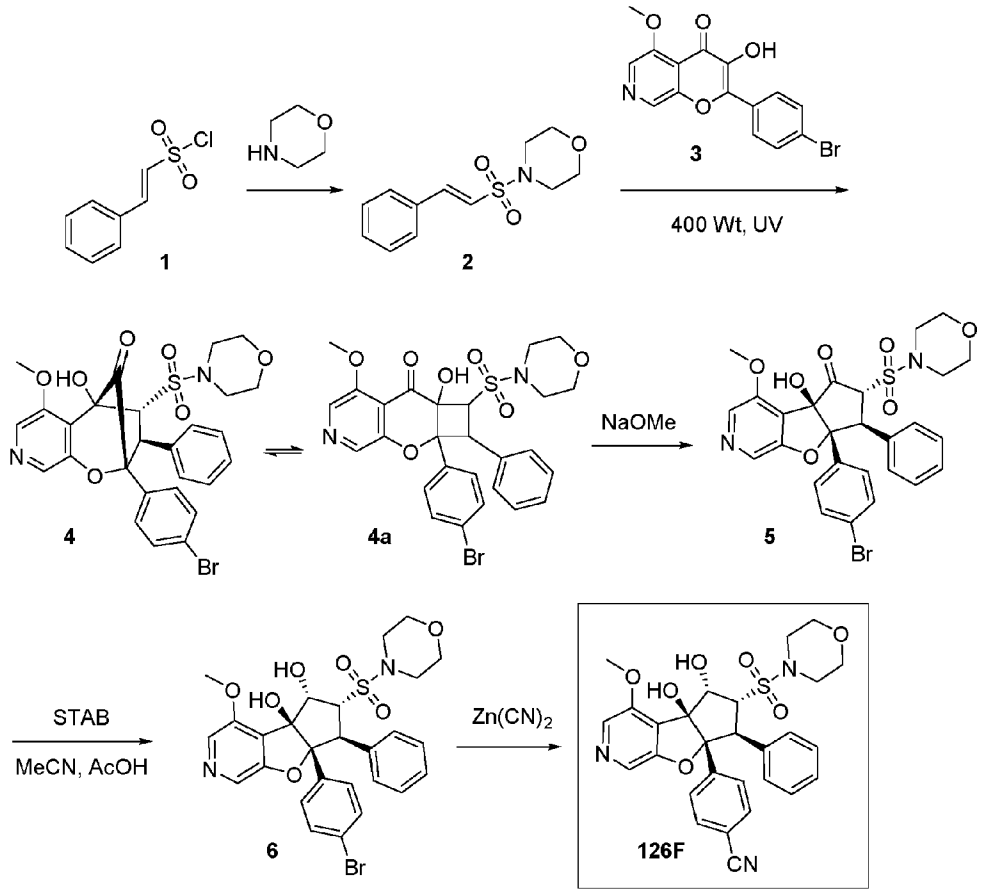
Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 125F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (**1**, 0.065 g, 0.11 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.028 g, 0.23 mmol) y zinc en polvo (0.031 g, 0.472 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1 mg, 0.0024 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2 mg, 0.0024 mmol), se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 125ºC durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por Combi-flash (12 g columna RediSep) usando metanol:diclorometano al 3% como eluyente, después se purificó por HPLC prep. inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar la *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-3-cloro-5*a*-(4-cianofenil)-8,8*a*-dihidroxi-*N*-metil-6-fenil-5*a*,7,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-7-sulfonamida (Comp. Nº 125F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 4 mg, 4% (mezcla racémica). MS (ESI) *m*/*z* 498.17 $[M+1]^+$; UPLC 98.3%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 4.0 Hz, 13.4 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.8, 1H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 126

4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 126F)





Síntesis de (*E*)-4-(estirilsulfonil)morfolina (2)

A una disolución de morfolina, (0.65 ml, 355.3 mmol) en diclorometano (700 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota trietilamina (109.4 ml, 888.2 mmol) y disolución de cloruro de (E)-2-fenileteno-1-sulfonilo (**1**, 60.0 ml, 296.0 mmol) en diclorometano a lo largo de un periodo de 15 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la (*E*)-4-(estirilsulfonil)morfolina (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 38.0 g, 50.6%; MS (ESI) *m/z* 254.19[M-1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-4-(morfolinosulfonil)-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridin-10-ona (**4**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**3**, 5.0 g, 14.36 mmol) y (*E*)-4-(estirilsulfonil)morfolina (**2**, 36.86 g, 113.4 mmol) en diclorometano (150 ml), acetonitrilo (150 ml) y metanol (150 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 72 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-4-(morfolinosulfonil)-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridin-10-ona (**4**) en forma de un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 4.05 g, bruto. MS (ESI) *m/z* 601.42[M-1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**5**)

Una disolución de *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-4-(morfolinosulfonil)-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-10-ona (**4**, 2.0 g, 3.32 mmol) se suspendió en metanol (40 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (7.1 ml, 33.25). La reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**5**) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.8 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 601.31[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**6**)

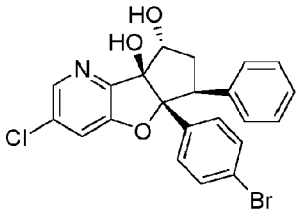
Una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**5**, 2.0 g, 3.32 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se enfrió a 0ºC, se añadieron ácido acético (1.99 g, 33.25 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (7.21 g, 33.25 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**6**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 20%; MS (ESI) *m/z* 601.41[M-1]$^-$.

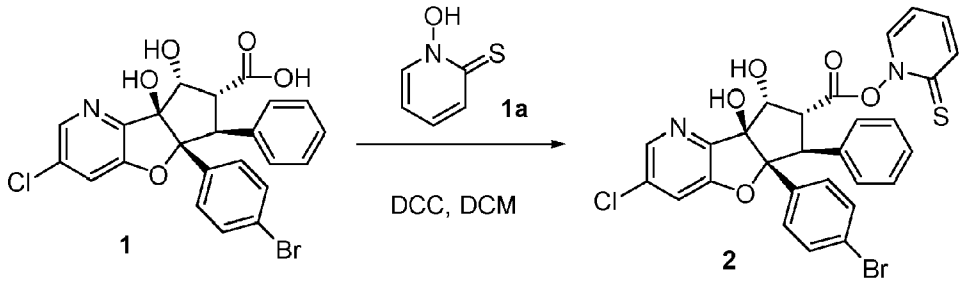
Síntesis de 4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 126F)

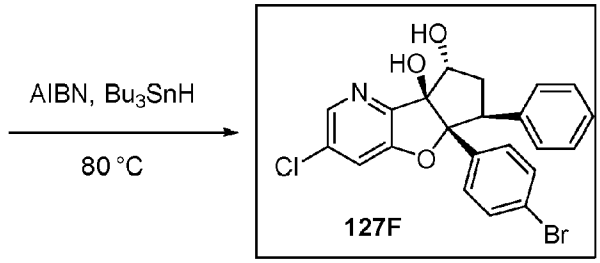
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**6**, 0.4 g, 0.662 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.468 g, 3.97 mmol) y zinc (0.0052 g, 0.079 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron a la reacción 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0096 g, 0.0132 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0018 g, 0.00199 mmol) y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 2-3%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.28 g, 77%. (Mezcla racémica); MS (ESI) *m/z* 550.41 [M+1]$^+$; Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ] con hexano/Etanol 25/75 v/v isocrático para proporcionar el Pico 1 (Comp. Nº 126F, 50 mg), $[\alpha]_D$ +49.5° (c 0.20, DMSO), R_t = 8.916 min, ee >99% RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H),7.06 (m, 3H), 6.02 (s ancho, 2H), 4.96 (dd, *J* = 3.88 Hz, *J* = 3.96 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.72 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.72 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 2.96 (d, *J* = 12.88 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 8.4Hz, 2H); Pico-2 (50 mg), $[\alpha]_D$ -47.5° (c 0.29, DMSO), R_t = 22.074 min, ee >97% RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.02 (s ancho, 2H), 4.95 (dd, *J* = 9.64 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.68 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.97 (d, *J* = 9.92 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 5.76Hz, 2H).

Ejemplo 127

Rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 127F)







Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**2**)

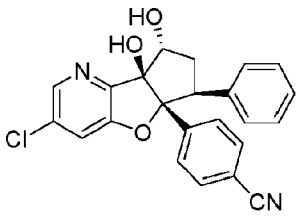
A una mezcla de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**1**, 350 mg, 0.70 mmol) y 1-hidroxipiridina-2(1H)-tiona (**1a**, 443 mg, 3.48 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (0.16 ml, 1.04 mmol) y se agitó enérgicamente durante 4 h. El análisis por LCMS mostraba el consumo completo del material de partida ácida y se observaba el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró para separar la urea y se concentró para proporcionar el producto bruto deseado, *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**2**). MS (ESI) *m/z* 611.2[M+1]$^+$. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

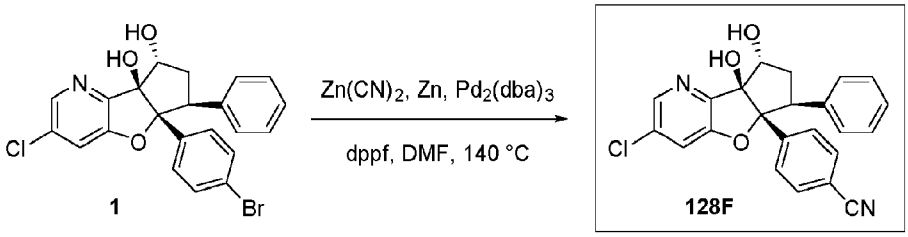
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 127F)

El material bruto, *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**2**) en benceno (50 ml) se trató con tributilestannano (0.55 ml, 2.03 mmol) y azobisisobutironitrilo (22 mg, 0.14 mmol) y se calentó a 80ºC y se agitó enérgicamente en ausencia de luz durante 3 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró a vacío, se volvió a disolver en *N,N*-dimetilformamida y se filtró a través de una membrana de 5 micrómetros. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 127F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.031 g, 10%; MS (ESI) *m/z* 460.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 4H), 5.01 (dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H).

Ejemplo 128

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 128F)



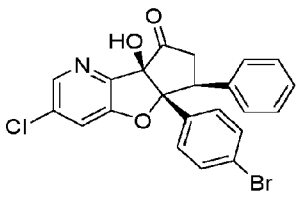


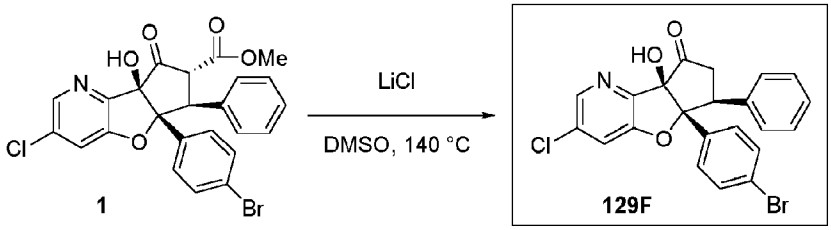
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-bjpiridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 128F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**1**, 1a mg, 0.020 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadieron cianuro de zinc (17 mg, 0.14 mmol) y zinc (1 mg, 0.015 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1 mg, 0.0015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1 mg, 0.0011 mmol) a la reacción anterior y se continuó desgasificando durante otros 5 min seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 140ºC durante 1 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto deseado y después se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/MeOH) y HPLC prep. para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 128F) como un polvo blanco. Rendimiento: 0.0015 g, 15.6%; MS (ESI) *m/z* 405.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.21 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.17- 7.12 (m, 3H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 5.00 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H).

Ejemplo 129

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Comp. Nº 129F)



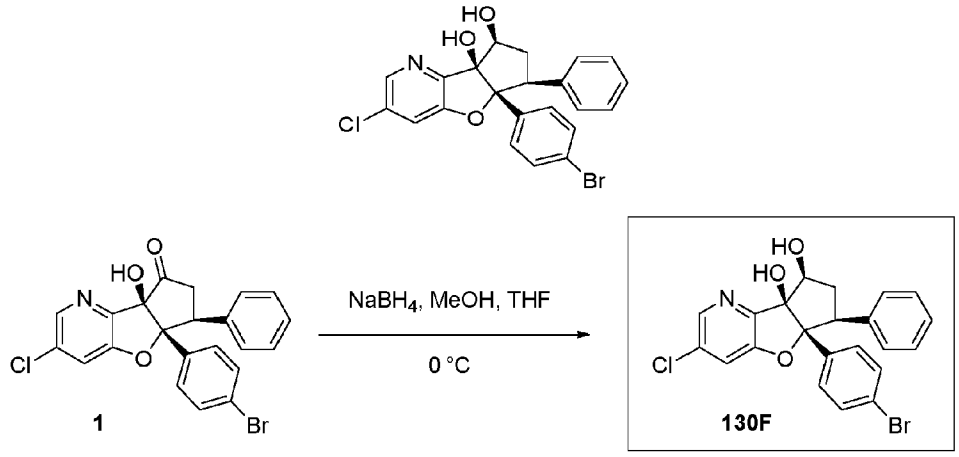


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Comp. Nº 129F)

Una mezcla de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 500 mg, 0.97 mmol) y cloruro de litio (0.21 ml, 1.94 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calentó a 140ºC y se agitó durante 4 h. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Comp. Nº 129F) como un polvo blanco. Rendimiento: 0.350 g, 79%; MS (ESI) *m/z* 458.1[M+1]$^+$; ^{1}H NNM (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.21 -7.16 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (m, 4H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.10 (dd, *J* = 10.9, 1.9 Hz, 2H).

Ejemplo 130

Rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 130F)

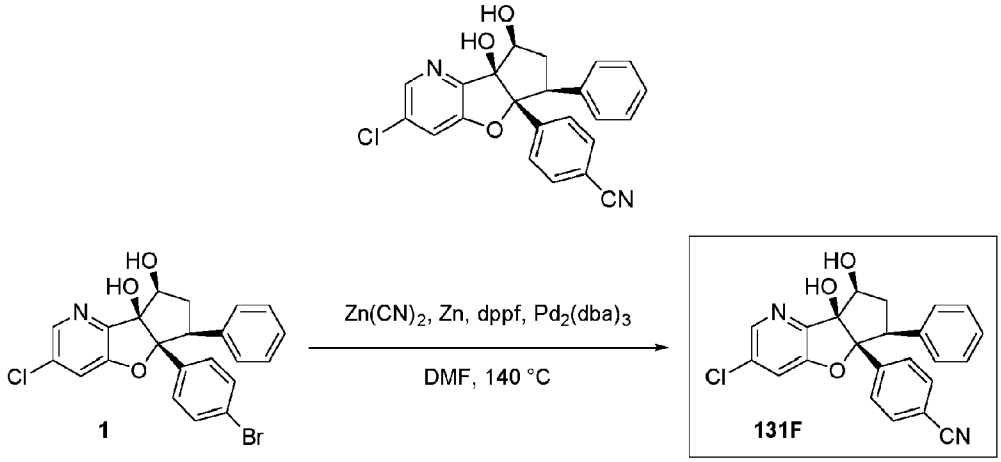


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 130F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**1**, 43 mg, 0.09 mmol) en metanol (1 ml) y THF (1 ml) se añadió borohidruro sódico (11 mg, 0.28 mmol) a 0ºC. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4. El material bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 130F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.023 g, 53%; MS (ESI) *m/z* 476.35[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 5H), 6.96 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 14.9, 6.5 Hz, 1H), 2.70 (dt, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.48 (td, *J* = 14.2, 8.6 Hz, 1H).

Ejemplo 131

Rac-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 131F)

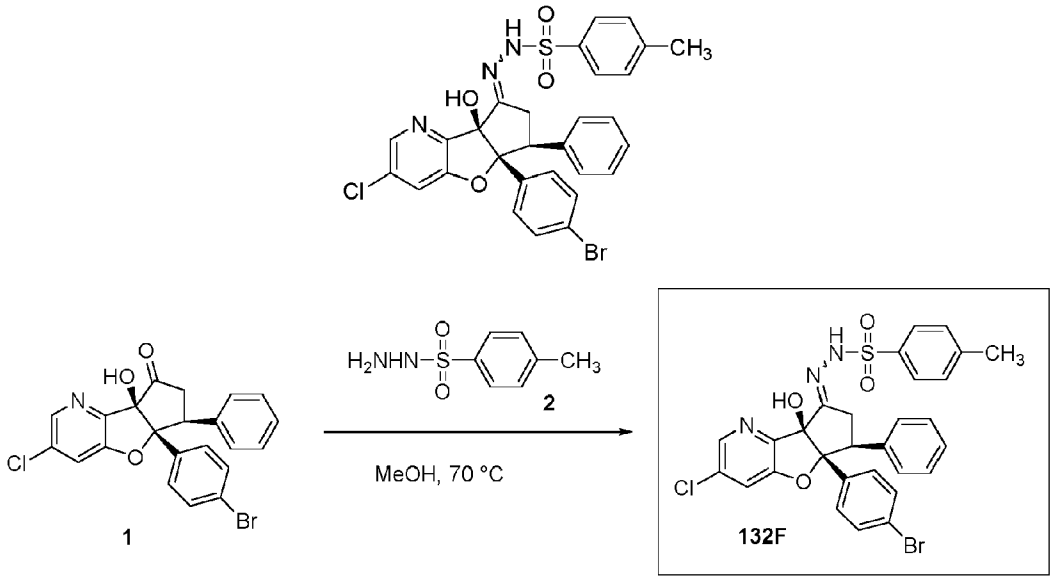


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 131F)

Una mezcla de *rac*-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**1**, 19.4 mg, 0.04000 mmol), cianuro de zinc (29.79mg, 0.25000 mmol) y zinc (0.41 mg, 0.01000 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadieron bis(difenilfosfino)ferroceno (0.47mg, 0 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (1.16 mg, 0 mmol) y se desgasificó durante otros 5 min seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 140ºC durante 1 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 131F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.006 g, 35%; MS (ESI) *m/z* 405.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 41.6 Hz, 4H), 7.11 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 1.25 (s, 1H).

Ejemplo 132

Rac-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Comp. Nº 132F, no cubierto por las reivindicaciones)

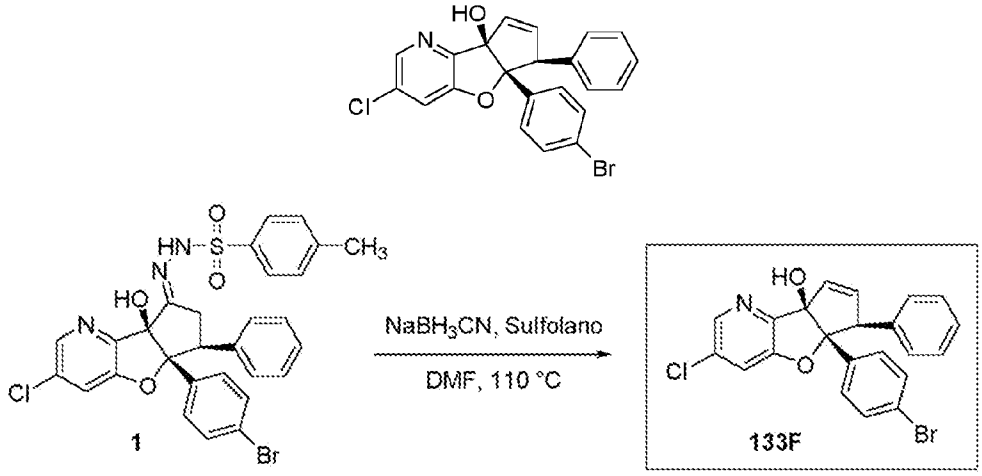


Síntesis de *rac*-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosutfonohidrazida (Comp. Nº 132F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**1**, 194.mg, 0.42000 mmol) en metanol (3 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonohidrazida (**2**, 87.01 mg, 0.47000 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 6 h a 70ºC. Después se enfrió el producto precipitado. El producto se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar la *rac*-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ilidene)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Comp. Nº 132F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.090 g, 34%; MS (ESI) *m/z* 476.35[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.11 (qd, *J* = 5.4, 4.8, 3.1 Hz, 3H), 6.98 - 6.81 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 3.16 - 2.90 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 133

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 133F, no parte de la invención según se reivindica)

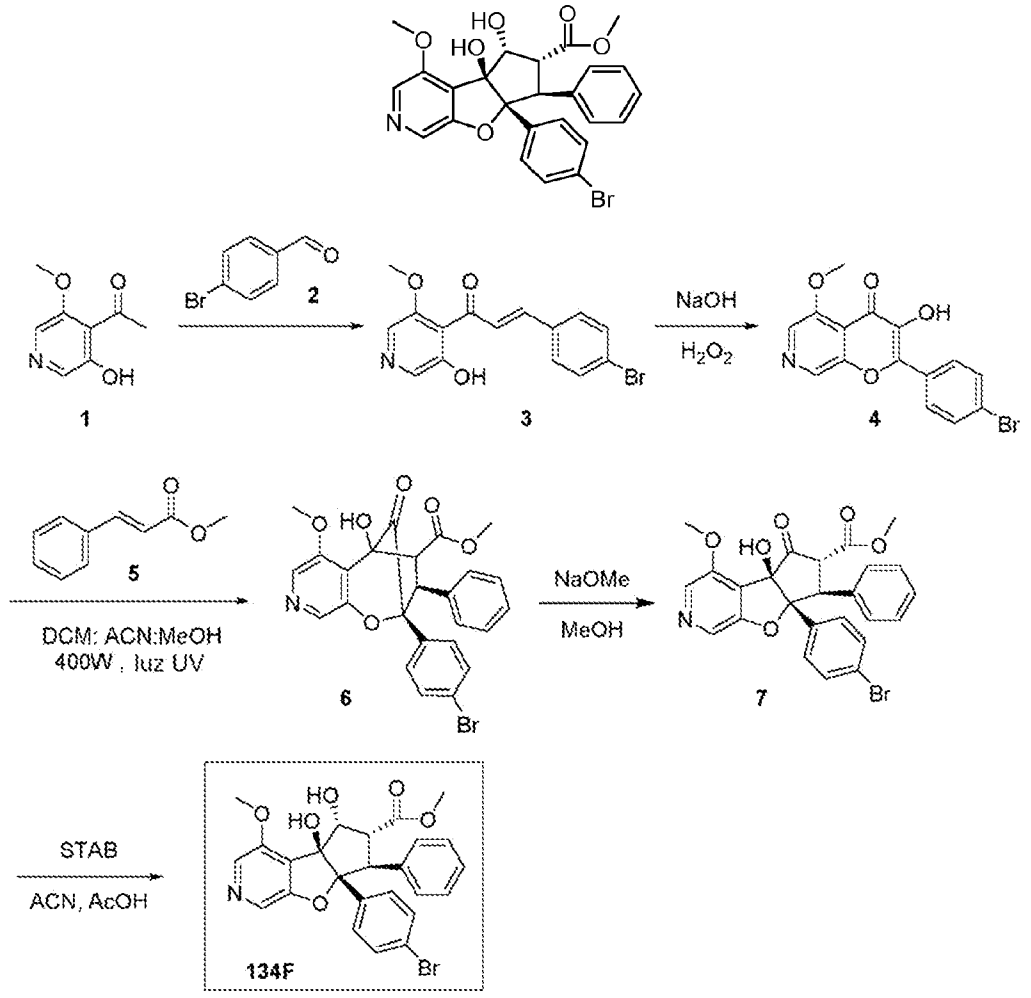


Síntesis de *rac*-(5aR, 6S, 8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 133F)

Una disolución de *rac*-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (**1**, 50.mg, 0.08000 mmol) en dimetilformida (1 ml) y sulfolano (1 ml, 0.08000 mmol) se trató con cianoborohidruro sódico (24.32mg, 0.64000 mmol) y la reacción se calentó a 110ºC durante 4h. El análisis de la reacción por LCMS mostró el consumo del material de partida y una masa del producto. Se añadió agua (0.1 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC prep. y después cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 133F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.002 g, 35%; MS (ESI) *m/z* 476.35[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 5H), 7.06 - 6.95 (m, 3H), 6.41 (ddd, *J*= 20.7, 5.9, 2.2 Hz, 2H), 5.32 (s, 6H), 4.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

Ejemplo 134

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 134F)



Síntesis de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 200.0 g, 1.197 mol) en metanol (1000 ml), se añadió hidróxido de sodio (143.7 g, 3.59 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (2, 221.56 g, 1197.57 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2000 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó. El sólido obtenido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 400.0 g, 96%; MS (ESI) *m/z* 332.0[M-1]$^-$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**, 5 x 40 g, 600.06 mmol) en etanol (6.0 L) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio (28.8 g, 720.72 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (429.25 ml, 4204.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 30 min. Tras

completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto bruto. El producto bruto obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 54.0 g, 26.0%; MS (ESI) *m/z* 348.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(2R,3R,4R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**, 50.0 g, 144.5 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 234.0 g, 1445.0 mmol) en diclorometano (1200 ml), acetonitrilo (600 ml) y metanol (600 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 48 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2R,3R,4R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 70.0 g, bruto. MS (ESI) *m/z* 508.42$[M-1]^-$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**)

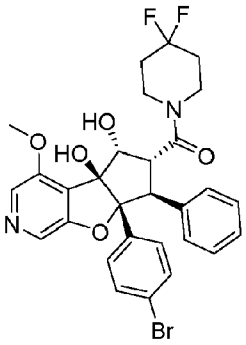
El compuesto *rac*-(2R,3R,4R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo bruto (**6**, 70.0 g) se suspendió en metanol (700 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (222 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico, el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y se secó a vacío. El sólido obtenido se agitó en éter dietílico y se separó por filtración se lavó con hexano y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón. Rendimiento: 60.0 g, 85.7%; MS (ESI) *m/z* 510.3$[M+1]^+$.

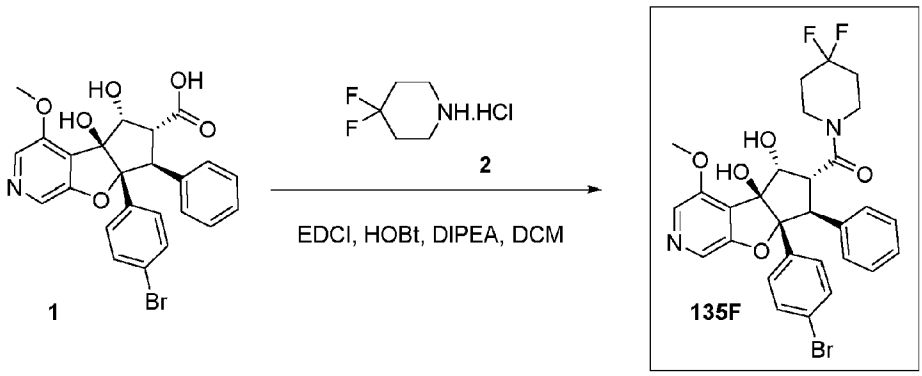
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 134F)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**, 60.0 g, 117.6 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y ácido acético (42.0 ml, 705.0 mmol), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (149.6 g, 705.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna gel de sílice usando metanol en diclorometano al 5% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 134F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 26.0 g, 43.2%; MS (ESI) *m/z* 512.18$[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 7.0-6.95 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 5.72 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 6.18 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.36 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 14.18, 4.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Ejemplo 135

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 135F)



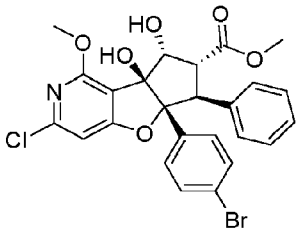


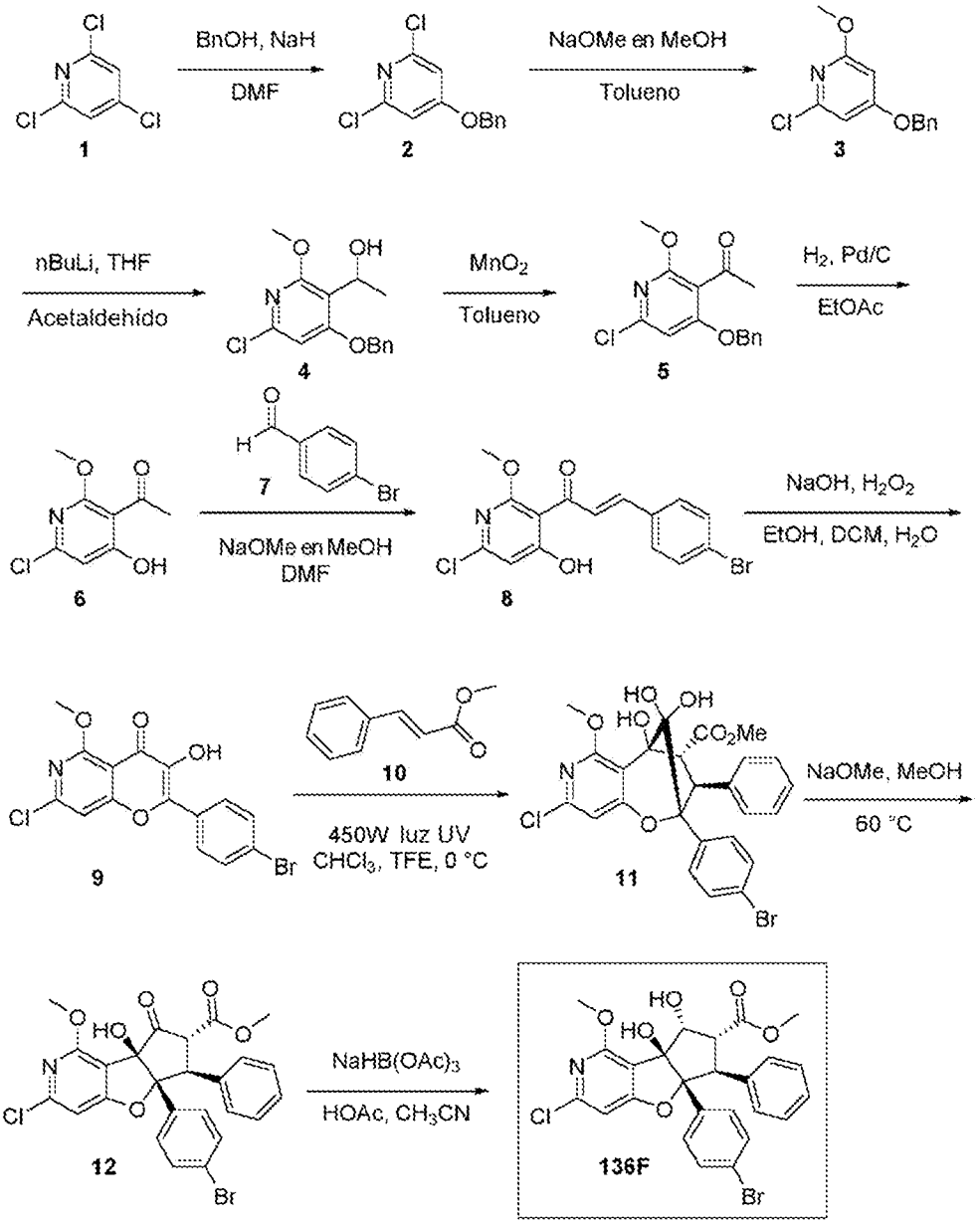
Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 135F)

A una disolución de ácido *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.9 g, 1.8 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.03 g, 5.41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.72 g, 5.41 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.65 ml, 9.12 mmol) a 0ºC y se agitó durante 5 minutos antes de añadir hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (**2**, 1.4 g, 9.12 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a t.a. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano al 0-4%. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 135F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.67 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 601.01 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

Ejemplo 136

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 136F)





Síntesis de 4-(benciloxi)-2,6-dicloropiridina (**2**)

Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) (14.22 g, 355.6 mmol) se en cuatro porciones a una disolución agitada de 2,4,6-tricloropiridina (**1**, 58.98 g, 323.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (473 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min se añadió gota a gota alcohol bencílico (33.45 ml, 323.3 mmol) mediante embudo de adición a lo largo de 1.5 h. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC en atmósfera de nitrógeno durante 2.5 h. Se añadió gota a gota agua (5 ml) muy lentamente a 0ºC, y después la mezcla de reacción se vertió en agua agitada enérgicamente (580 ml). Los sólidos se recogieron por filtración a vacío, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante la noche para dar 65.44 g de un sólido blanquecino. Los sólidos se disolvieron en EtOAc caliente y se filtraron. El filtrado se concentró en un rotavapor. El residuo se recristalizó en EtOAc en hexanos al 2% para proporcionar la 4-(benciloxi)-2,6-dicloropiridina (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 55.10 g, 67%; MS (ESI) m/z 254.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.29 (s, 2H), 5.27 (s, 2H).

Síntesis de 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metoxipiridina (**3**)

Se añadió metóxido sódico (al 25% en peso en metanol) (58.04 ml, 253.9 mmol) a una disolución agitada de 4-benciloxi-2,6-dicloro-piridina (**2**, 54.86 g, 215.9 mmol) en tolueno (910 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 70ºC con refrigerante de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 9 h. La mezcla resultante se repartió entre agua y éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0.5-1-3%) para proporcionar la 4-(benciloxi)-2-

cloro-6-metoxipiridina (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 35.51 g, 66%; R_f= 0.33 (10% EtOAc/hexanos); MS (ESI) *m/z* 250.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 -7.32 (m, 5H), 6.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

Síntesis de 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**4**)

Se secó acetaldehído anhidro de Sigma Aldrich (00070) sobre tamices moleculares de 4 Angstrom antes de usar. Una disolución agitada de 4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-piridina (**3**, 31.89 g, 127.7 mmol) en THF (480 ml) se enfrió con un baño de hielo seco/acetona a -75ºC durante 15 min. Se añadió n-butil-litio (2.5 M en hexanos) (61.3 ml, 153.3 mmol) lentamente a lo largo de 10 min. La disolución amarillo oscuro resultante se agitó durante 30 min a -75ºC y después se añadió acetaldehído (14.35 ml, 255.4 mmol). Después de 10 min se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico (45 ml) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron en un rotavapor. El material bruto se recogió en EtOAc en hexanos al 10% y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 3-6-15%) para proporcionar el 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**4**) en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de regioisómeros 10:1. Rendimiento: 32.24 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 294. 1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 -7.31 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.14 *(*p*, J* = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). Los regioisómeros se podían separar por cromatografía sobre gel de sílice con cuidado.

Síntesis de 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**)

Se añadió óxido de manganeso(IV) (26.41 g, 303.8 mmol) a una disolución agitada de 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**4**, 29.75 g, 101.3 mmol) en tolueno (400 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 60ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 24 h se añadió más óxido de manganeso(IV) (26.41 g, 303.8 mmol) y se continuó calentando a 60ºC. A las 48 h se añadió más óxido de manganeso(IV) (20.00 g, 230.0 mmol) y se continuó calentando a 60ºC. A las 73 h se añadió más óxido de manganeso(IV) (10.00 g, 115.0 mmol) y se continuó calentando a 60ºC durante un tiempo de reacción total de 90 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró en un rotavapor y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 1-4-10%) para proporcionar la 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.36 g, 79%; MS (ESI) *m/z* 292.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 -7.32 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Síntesis de 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**6**)

La 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**5**, 23.35 g, 80.04 mmol) se disolvió en acetato de etilo (600 ml) con agitación en un matraz de fondo redondo de 2 litros. Se unió un distribuidor de vacío/nitrógeno/hidrógeno y se retiró la atmósfera en el matraz y se sustituyó por hidrógeno. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (188.mg, 1.88 mmol) y la atmósfera en el matraz se retiró y se sustituyó por hidrógeno. La mezcla resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró en un rotavapor y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos al 1% isocrático) para proporcionar la 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**6**) como un sólido blanco. Rendimiento: 14.15 g, 88%; MS (ESI) *m/z* 202.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**8**)

En un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadió secuencialmente: 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**6**, 14.13 g, 70.09 mmol) 4-bromobenzaldehído (**7**, 13.34 g, 72.13 mmol), *N,N*-dimetilformamida (170 ml), y después metóxido sódico (al 25% en metanol) (48.04 ml, 210.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se calentó a 50ºC con un refrigerante de reflujo durante 20 min. La mezcla de reacción es inicialmente amarillo claro y transparente, pero después precipitaron muchos sólidos. Se añadió más *N,N*-dimetilformamida (50 ml) para mantener la agitación de la reacción. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla enérgicamente agitada de ácido clorhídrico 1 N en agua (210 ml, 210 mmol) y agua helada (500 ml). La mezcla amarillo claro resultante se agitó enérgicamente durante 10 min y después los sólidos se recogieron por filtración a vacío. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron a vacío para proporcionar la (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**8**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 25.83 g, 100%; MS (ESI) *m/z* 368.0, 369.9[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72-7.67 (m, 2H), 7.65 -7.59 (m, 2H), 7.40 *(d, J* = 16.2 Hz, 1H), 7.17 *(d, J* = 16.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**9**)

Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (18.1 ml, 49.78 mmol) a una mezcla agitada (no del todo disuelto) de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**8**, 8.31 g, 22.54 mmol) en etanol (160 ml) y diclorometano (40 ml) enfriada con un baño a temperatura ambiente. Después de 1 min se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (16.19 ml, 158.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente mientras se enfriaba con un baño de agua a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro amónico (250 ml), y se extrajo tres veces con diclorometano. Los

extractos orgánicos se concentraron en un rotavapor. Los sólidos residuales se agitaron en un embudo de separación con diclorometano (1 litro) y disolución acuosa saturada de cloruro amónico (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un rotavapor. Se añadió acetato de etilo en hexanos al 10% (100 ml) al residuo y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo con una pistola de calor. La mezcla se tapó y se dejó reposar 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración a vacío, se lavaron con acetato de etilo en hexanos al 10%, y se secaron a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**9**) como un sólido naranja. Rendimiento: 1.61 g, 19%; MS (ESI) *m/z* 382.0, 384.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.80 -7.75 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**11**)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió secuencialmente: una barra agitadora, 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**9**, 1.61 g, 4.21 mmol), cinamato de metilo (**10**, 6.83 g, 42.1 mmol), cloroformo (80 ml) y trifluoroetanol (80 ml). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se irradió con 450 W de luz UV mientras se enfriaba con un baño frío a 0ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con trietilamina al 3% en acetato de etilo (15 ml), se concentró en un rotavapor con gel de sílice, y se secó a vacío durante la noche. El residuo se cargó en una columna de carga y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-5-100%) (la columna se preequilibró con EtOAc en hexanos al 10% con trietilamina al 3% antes de equilibrado con 0% de hexanos) para proporcionar 1.67 g el *rac*-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo impuro (**11**), un residuo naranja que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 562.3, 564.2 [M]+.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8, 8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**12**)

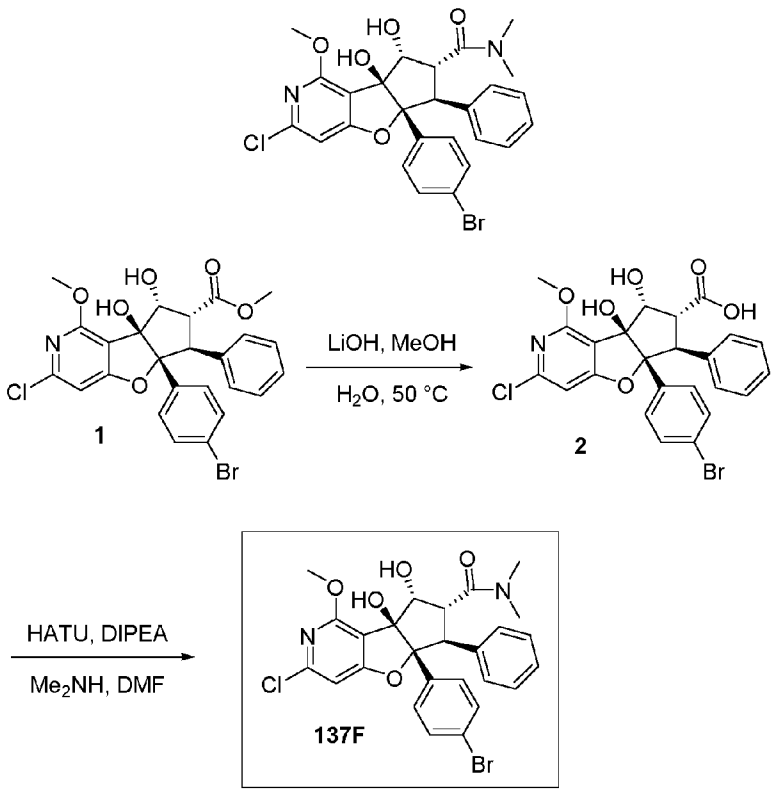
Se añadió metóxido sódico (al 25% en peso en metanol) (2.03 ml, 8.89 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo impuro (**11**, 1.67 g, 2.97 mmol) en metanol (60 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La disolución amarillo transparente cambió a color naranja oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 40 min y después la mayor parte del disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo impuro (**12**) como un residuo naranja. Rendimiento: 1.57 g; MS (ESI) *m/z* 544.0, 546.1[M+1]+. Se continuó con este material sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 136F)

A una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo impuro (**12**, 1.57 g, 2.88 mmol) en MeCN (50 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (1.65 ml, 28.8 mmol) y después triacetoxiborohidruro sódico (3.05 g, 14.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 40 min. Se añadió lentamente gota a gota disolución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 12-22%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (Comp. Nº 136F) como un sólido-espuma amarillo ligeramente amarillo. Rendimiento: 631 mg, 27% en las tres etapas; MS (ESI) *m/z* 546.1, 548.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.09-6.92 (m, 8H), 5.70-5.64 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.4Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.9Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

Ejemplo 137

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 137F)



Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**2**)

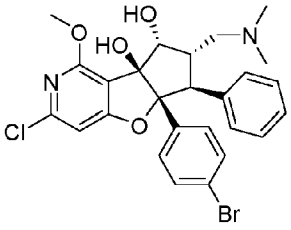
A una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 1.09 g, 1.99 mmol) en metanol (40 ml) se añadió agua (4 ml) y después hidróxido de litio (477 mg, 19.9 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 50ºC con un refrigerante de reflujo durante 4.5 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño enfriado a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (19.9 ml, 19.9 mmol) con agitación enérgica. Se añadieron unas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer la mezcla ligeramente ácida. Se separó la mayor parte del metanol en un rotavapor. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío a 40ºC durante la noche para proporcionar el ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-romofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico bruto (**2**) como un sólido blanco con impureza amarillo. Rendimiento: 961 mg, 90%; MS (ESI) *m/z* 532.1, 534.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

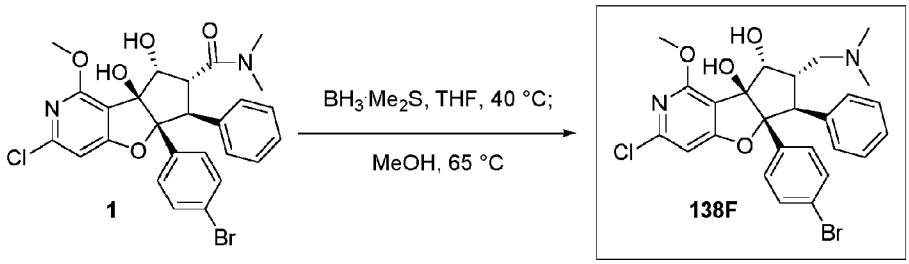
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 137F)

Se añadió HATU (686 mg, 1.80 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**2**, 915 mg, 1.72 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.45 ml, 2.58 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió dimetilamina (disolución 2 M en THF) (2.58 ml, 5.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo en hexanos al 90%, se lavó tres times con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 30-100%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 137F) como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 917 mg, 95%; MS (ESI) *m/z* 559.1, 561.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.4Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.84(s,3H), 3.27(s,3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 138

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 138F)



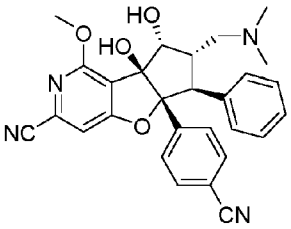


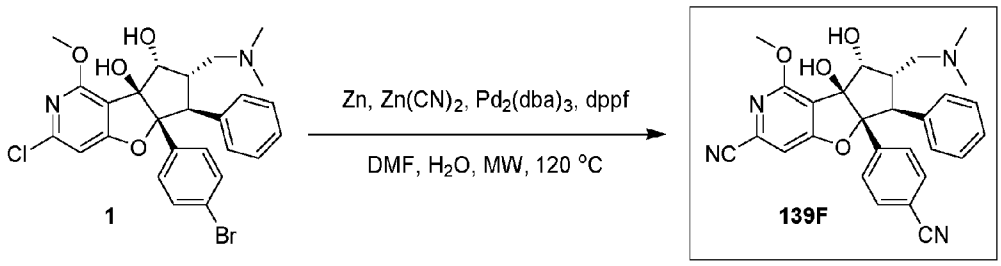
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 138F)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.47 ml, 15.5 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**1**, 866 mg, 1.55 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observaron algunas burbujas. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (20 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 36 h. La mezcla de reacción se cargó en cinco columnas de intercambio iónico de 2 g Strata X-C de Phenomenex. Las columnas se lavaron secuencialmente con acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8F,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 138F) como un sólido blanco. Rendimiento: 742 mg, 88%; MS (ESI) *m/z* 545.2, 547.3; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.08 (ddt, *J* = 14.0, 10.0, 3.6Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H).

Ejemplo 139

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 139F)



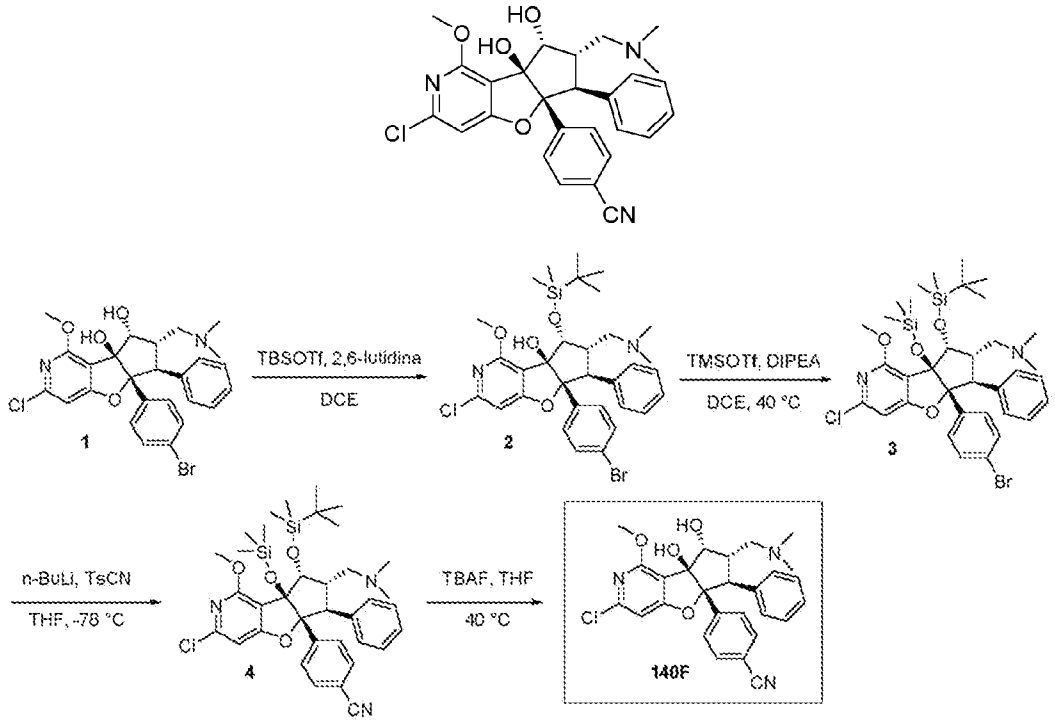


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 139F)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 165 mg, 0.300 mmol), cianuro de zinc (213 mg, 1.81 mmol), zinc en polvo (19.8 mg, 0.300 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.9 ml), y agua (0.09 ml) se combinaron en un vial de microondas con una barra agitadora. La mezcla resultante se burbujeó con argón gaseoso durante 5 min. Se añadieron Pd_2dba_3 (27.7 mg, 0.030 mmol) y dppf (33.5 mg, 0.060 mmol) y la mezcla resultante se burbujeó con argón gaseoso durante 5 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se llevó al microondas a 120ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con TFA 0.1% al 15-35%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en tres columnas de intercambio iónico de 2 g Strata X-C de Phenomenex. Las columnas se lavaron secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de 10% de hidróxido amónico, 20% de diclorometano, y 70% de metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 91.6 mg, 63%; Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µ] usando CO_2:EtOH:TEA (60:40:0.1) Fase móvil. Pico 1 (Comp. Nº 139F), $[\alpha]_D$ -36.4° (c 0.3, $CHCl_3$), R_t = 1.52 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 483.15[M+1]$^+$; UPLC: 99.75; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s ancho, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.23 (s ancho, 6H). 1.98 (s ancho, 1H). Pico 2, SOR (no registrado, problemas de solubilidad) R_t = 2.04 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 483.15[M+1]$^+$; UPLC: 99.78%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7.54-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.42 (s ancho, 1H), 4.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H).

Ejemplo 140

4-((*5aR,6S,7S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 140F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**2**)

Se añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (0.82 ml, 3.56 mmol) a una mezcla agitada (no todo disuelto) de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 648 mg, 1.19 mmol) y 2,6-lutidina (0.83 ml, 7.12 mmol) en DCE (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. (Todos los sólidos disueltos) La mezcla de reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-50%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 677 mg, 86%; MS (ESI) *m/z* 661.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.69 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**3**)

Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0.26 ml, 1.45 mmol) a una mezcla agitada de *rac*(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**2**, 640 mg, 0.970 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.51 ml, 2.91 mmol) en DCE (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 2.5 h. Se añadió más N,N-diisopropiletilamina (0.51 ml, 2.91 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0.26 ml, 1.45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 1.5 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta sequedad y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 1-20%) para proporcionar la *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**3**) como un sólido blanco con 90% de pureza. Rendimiento: 649 mg, 81%; MS (ESI) *m/z* 733.2[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**4**)

El cianuro de *p*-toluenosulfonilo de Aldrich (248835) se recristalizó en tolueno/hexanos, se disolvió en THF, y se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom antes de usar. El *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**3**, 467 mg, 0.640 mmol) se disolvió en THF (6 ml) con agitación en atmósfera de argón. La disolución incolora resultante se enfrió a -78ºC con un baño de hielo seco/acetona durante 15 min. Se añadió gota a gota lentamente *n*-butil-litio (2.5 M en hexano) (0.29 ml, 0.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78ºC en atmósfera de argón. Se añadió cianuro de *p*-toluenosulfonilo (2 M en THF) (0.48 ml, 0.96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78ºC en atmósfera de argón durante 25 min. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico (2 ml) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-25%) para proporcionar el *rac-4*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo impuro (**4**) como un sólido en espuma blanco. Rendimiento: 296 mg; MS (ESI) *m/z* 678.4[M+1]+. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

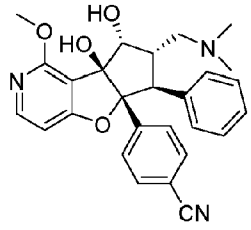
Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8, 8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 140F)

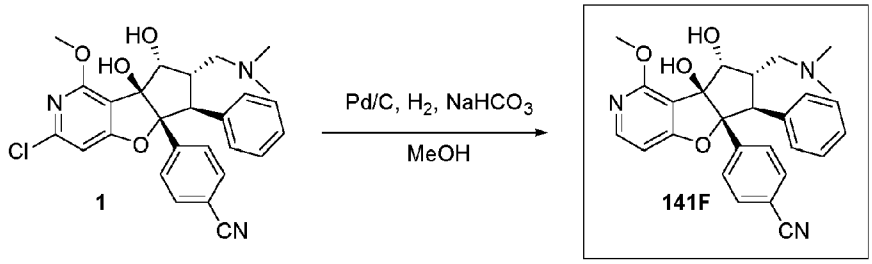
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (2.60 ml, 2.60 mmol) a una disolución agitada de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**4**, 294 mg, 0.430 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 40ºC durante 17 h. El disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se recogió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 25-35%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna Strata X-C de intercambio iónico de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo en agua al 50%, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y después se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 176 mg, 56% en dos etapas; Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µ] usando la fase móvil CO_2:EtOH:TEA (60:40:0.2). Pico 1 (320 mg), $[\alpha]_D$ +45° (c 0.3, $CHCl_3$), R_t = 1.90 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 492.2 [M+1]$^+$; UPLC: 99.88%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d,

J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.27 (s ancho, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.99 (s ancho, 1H); Pico 2 (Comp. Nº 140F, 478 mg), $[\alpha]_D$ -41.0° (c 0.3, $CHCl_3$), R_t = 3.76 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 492.24$[M+1]^+$; UPLC: 99.68%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.22 (s ancho, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.57 (m,1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (d, *J* = 12.08 HZ, 1H).

Ejemplo 141

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 141F)



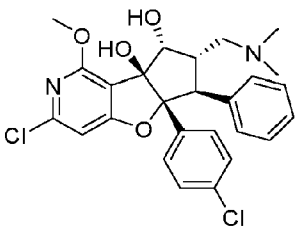


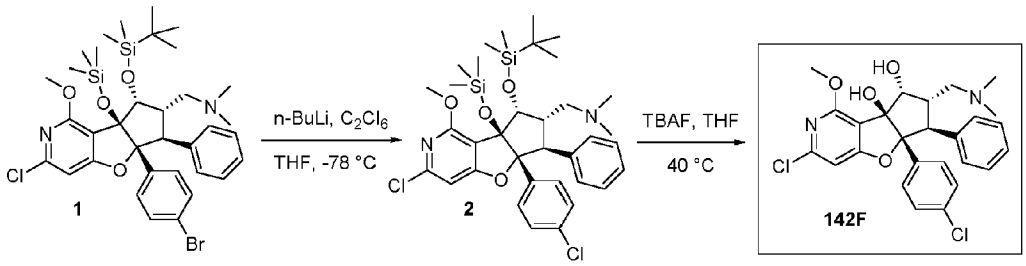
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 141F)

El *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**1**, 27.2 mg, 0.060 mmol), bicarbonato sódico (9.3 mg, 0.11 mmol), y metanol (7 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 25 ml con una barra agitadora. La mezcla se trató con ultrasonidos a temperatura ambiente durante 1 min para disolver el material de partida. Se unión un distribuidor de combinación de vacío/hidrógeno/argón y se retiró la atmósfera en el matraz y se sustituyó por argón dos veces. Se añadió paladio sobre carbón activo al 10% (5.9 mg, 0.010 mmol) y la atmósfera del matraz se retiró y se sustituyó por hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente con un balón de hidrógeno durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se recogió en DMSO y metanol y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 10-30%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna Strata X-C de intercambio iónico de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo en agua al 50% y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *ra*c-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 141F) como un sólido blanco. Rendimiento: 11.7 mg, 46%; MS (ESI) *m/z* 458.5$[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.06 (m, 1H).

Ejemplo 142

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F)





Síntesis de *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**2**)

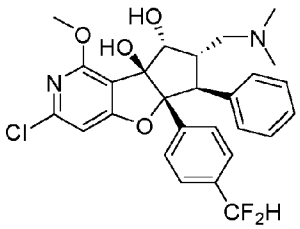
El hexacloroetano de Aldrich se disolvió en THF y se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom molecular durante 2 horas antes de usar. La *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**1**, 205 mg, 0.280 mmol) se disolvió en THF (3 ml) con agitación en atmósfera de argón. La disolución incolora resultante se enfrió a -78ºC con un baño de hielo seco /acetona durante 15 min. Se añadió gota a gota lentamente *n*-butil-litio (2.5 M en hexano) (0.15 ml, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78ºC en atmósfera de argón y después se añadió hexacloroetano (0.42 M en THF) (1.07 ml, 0.450 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78ºC en atmósfera de argón durante 45 min. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente con agitación. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 5-20%) para proporcionar la *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 154 mg, 80%; MS (ESI) *m/z* 687.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.12 - 6.95 (m, 10H), 4.49 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.00 (m, 1H), 0.67 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.16 (s, 9H), -0.26 (s, 3H).

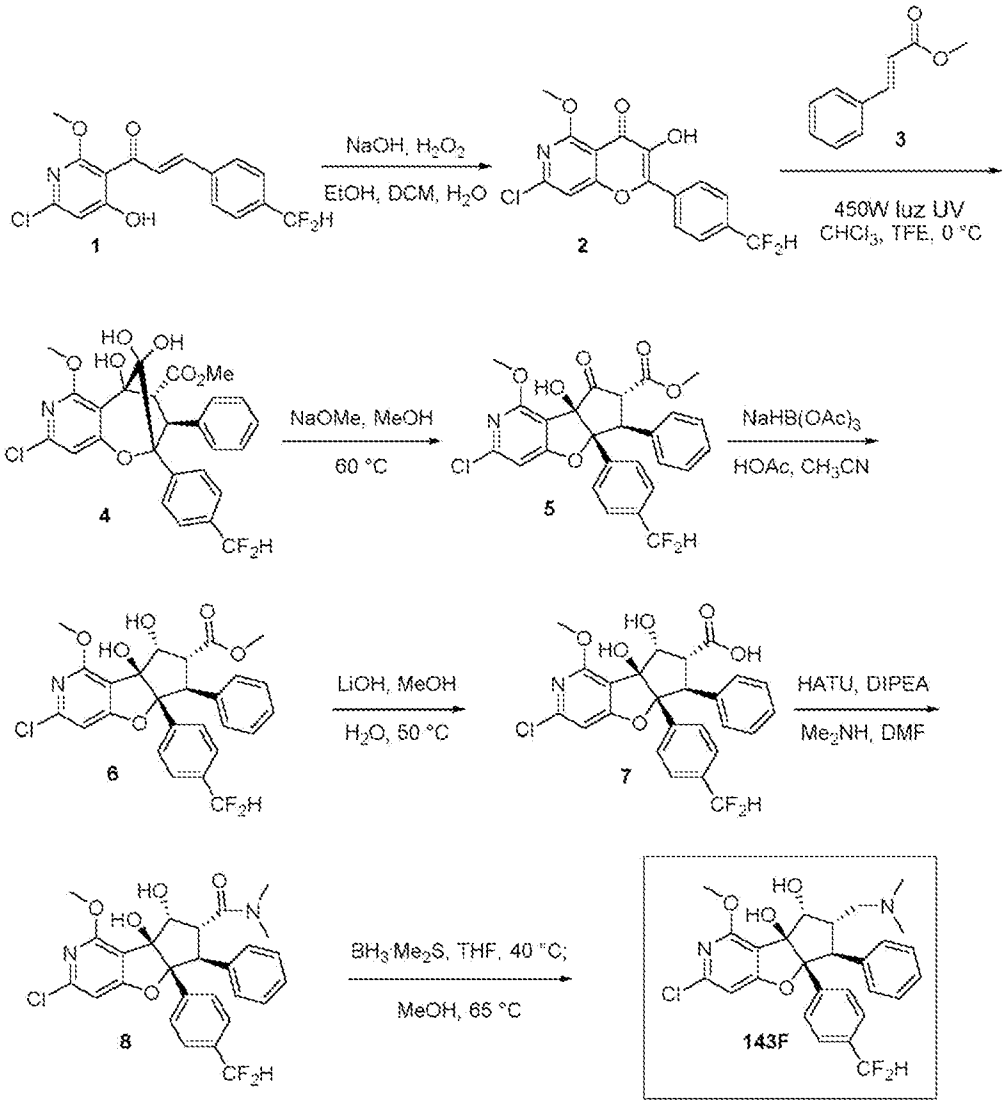
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta{4,5lfuro[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F)

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.97 ml, 0.97 mmol) a una disolución agitada de *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**2**, 111 mg, 0.160 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 40ºC durante 14 h. El disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se recogió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-47%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna Strata X-C de intercambio iónico de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor, y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F) como un sólido blanco. Rendimiento: 40.0 mg, 49%; MS (ESI) *m/z* 501.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d*6)* δ 7.16 -7.11 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 4H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 143

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F)





Síntesis de 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**2**)

Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (3.87 ml, 10.7 mmol) a una mezcla agitada (no todo disuelto) de (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**1**, 1.64g, 4.83 mmol) en etanol (32 ml) y diclorometano (8 ml) enfriada con un baño de agua a temperatura ambiente. Después de 1 min se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3.46 ml, 33.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente mientras se enfriaba con un baño de agua a temperatura ambiente agua durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml), y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron en un rotavapor. Los sólidos residuales se agitaron en un embudo de separación con diclorometano (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un rotavapor. El residuo se trituró con metanol a temperatura ambiente y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**2**) como un sólido marrón. Rendimiento: 231 mg, 14%; MS (ESI) *m/z* 354.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-(3S,4S,5R)-8-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**4**)

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió secuencialmente: una barra agitadora, 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**2**, 257 mg, 0.730 mmol), cinamato de metilo (**3**, 1.18 g, 7.27 mmol), cloroformo (12 ml), y trifluoroetanol (12 ml). (No está disuelto todo el material). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se irradió con 450 W de luz UV mientras se enfriaba con un baño frío a 0ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con trietilamina en acetato de etilo al 3% (15 ml), se concentró en un rotavapor con sílice gel, y se secó a vacío durante la noche. El residuo se cargó en una columna de carga y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-5-100%) para proporcionar el *rac*-(3S,4S,5R)-8-cloro-2-(4-

(difluorometil)fenil)-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo impuro (**4**) como un residuo naranja. Rendimiento: 280 mg; MS (ESI) *m/z* 534.3 [M]+. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**)

Se añadió metóxido sódico (al 25% en peso en metanol) (0.34 ml, 1.49 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(3S,4S,5R)-8-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**4**, 273 mg, 0.490 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La disolución amarillo transparente cambió a color naranja oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 40 min y después se separó la mayor parte del disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**) como un residuo amarillo. Rendimiento: 240 mg; MS (ESI) *m/z* 534.1 $[M+1]^+$. Este material se llevó sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**)

A una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**, 264 mg, 0.510 mmol) en MeCN (9 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0.29 ml, 5.12 mmol) y después triacetoxiborohidruro sódico (542 mg, 2.56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió lentamente gota a gota disolución acuosa saturada de cloruro amónico (5 ml) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 12-22%) para proporcionar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 100 mg, 27% en tres etapas; MS (ESI) *m/z* 518.2$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 4H), 7.07 -7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 6.80 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 2H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**7**)

A una mezcla agitada (no todo disuelto) de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**6**, 98.2 mg, 0.190 mmol) en metanol (4 ml) se añadió agua (0.4 ml) y después hidróxido de litio (45.4 mg, 1.90 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó y se calentó a 50ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (1.89 ml, 1.89 mmol) con agitación enérgica. Se añadieron unas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer la mezcla ligeramente ácida. Se separó la mayor parte del metanol en un rotavapor. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor y se secaron a vacío a 40ºC durante la noche para proporcionar el ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico bruto (**7**) como un sólido blanco con impureza amarilla. Rendimiento: 84.3 mg, 88%; MS (ESI) *m/z* 504.2$[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8, 8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**8**)

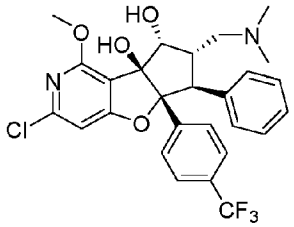
Se añadió HATU (66.6 mg, 0.180 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**7**, 84.1 mg, 0.170 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.04 ml, 0.250 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió dimetilamina (disolución 2 M en THF) (0.25 ml, 0.50 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y éter dietílico, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20-100%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**8**) como un sólido-espuma blanca. Rendimiento: 80.1 mg, 90%; MS (ESI) *m/z* 531.3$[M+1]^+$.

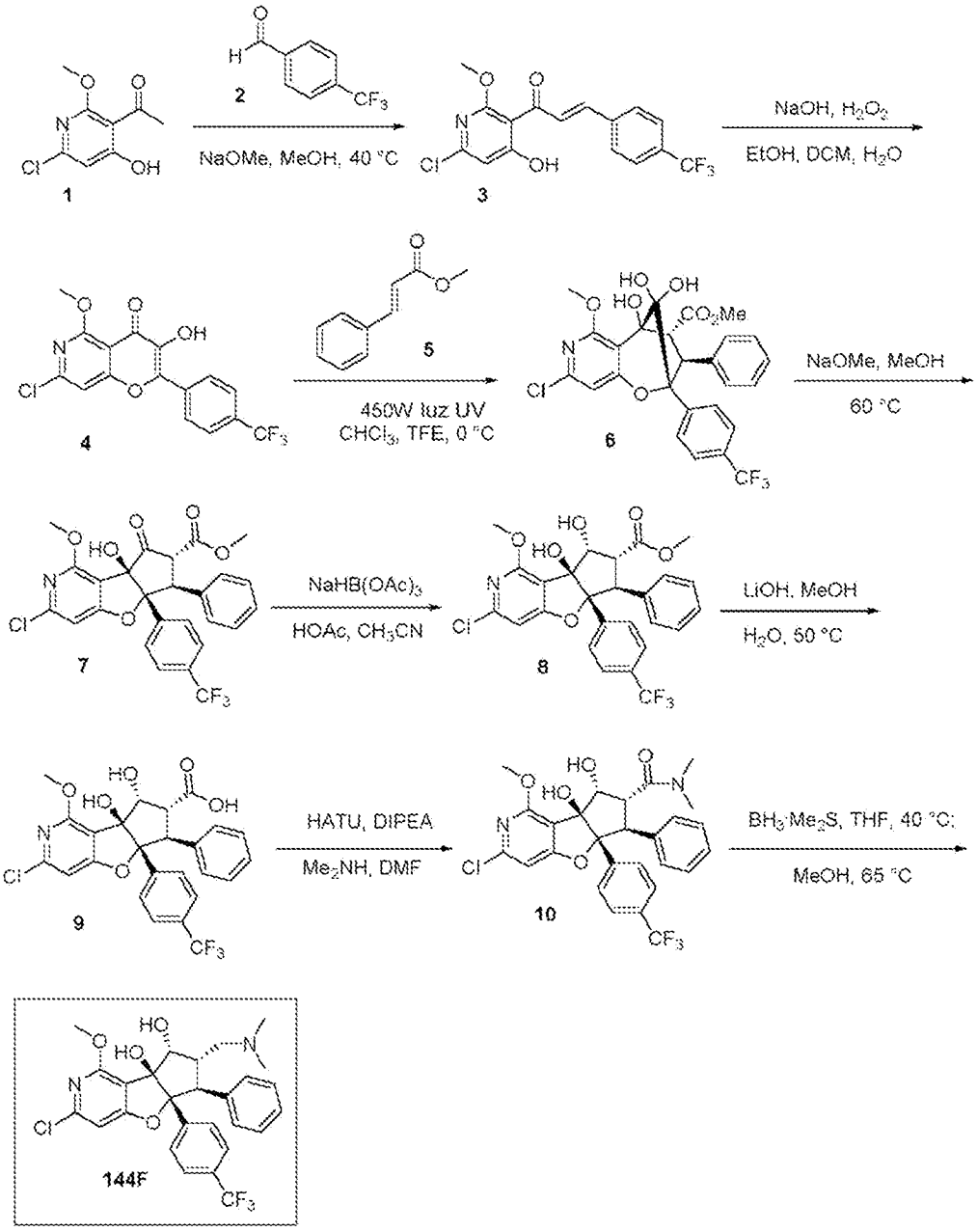
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.14 ml, 1.51 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**8**, 80.1 mg, 0.150 mmol) en THF (3.5 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (2.5 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 43 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna de intercambio iónico de 2 g Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo en agua al 50% (no todo disuelto), se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y después se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F) como un sólido blanco. Rendimiento: 67.8 mg, 87%; MS (ESI) *m/z* 517.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 *(d, J* = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (dt, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.14 (ddt, *J* = 14.0, 10.1, 3.7Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.99-1.92 (m, 1H).

Ejemplo 144

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F)





Síntesis de (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

Se añadió metóxido sódico (al 25% en peso en metanol) (65.8 ml, 288 mmol) a una mezcla agitada (no todo disuelto) de 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (**1**, 19.33 g, 95.88 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (**2**, 15.8 ml, 116 mmol) en metanol (300 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarillo transparente resultante se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 18.5 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla agitada de ácido clorhídrico 1 N en agua (288 ml, 288 mmol) y agua helada (1 L). La mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 5 min. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y después hexanos, y se secaron a vacío para proporcionar la (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 29.24 g, 85%; MS (ESI) *m/z* 358.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 -7.93 (m, 2H), 7.81 -7.74 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82(s,3H).

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**4**)

Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (10.2 ml, 27.9 mmol) a una mezcla agitada (no todo disuelto) de (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 4.53 g, 12.66 mmol) en etanol (80 ml) y diclorometano (20 ml) enfriada con un baño de agua a temperatura ambiente. Después de 1 min se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (9.07 ml, 88.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente mientras se enfriaba con un baño de agua a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con

diclorometano, se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (125 ml), y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron en un rotavapor. El residuo se trituró con metanol a temperatura ambiente y se secó a vacío para proporcionar la 7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 319 mg, 7%; MS (ESI) *m/z* 372.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 2H), 7.97 -7.90 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-(3S,4S,5R)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió secuencialmente: una barra agitadora, 7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**4**, 317 mg, 0.850 mmol), cinamato de metilo (**5**, 1.38 g, 8.53 mmol), cloroformo (15 ml), y trifluoroetanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se irradió con 450 W de luz UV mientras se enfriaba con un baño frío a 0ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con trietilamina al 3% en acetato de etilo (15 ml), se concentró en un rotavapor con gel de sílice, y se secó a vacío durante 2 h. El residuo se cargó en una columna de carga y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-5-100%) para proporcionar el *rac*-(3S,4S,5R)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3 -fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo impuro (**6**) como un residuo naranja. Rendimiento: 273 mg; MS (ESI) *m/z* 552.2 [M]+. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**7**)

Se añadió metóxido sódico (al 25% en peso en metanol) (0.34 ml, 1.49 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(3S,4S,5R)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**, 273 mg, 0.490 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La disolución amarillo transparente cambión a color naranja oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 40 min y después se separó la mayor parte del disolvente en un rotavapor. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo impuro (**7**) como un residuo amarillo. Rendimiento: 240 mg; MS (ESI) *m/z* 534.1 [M+1]$^+$. Este material se llevó sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (8)

A una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (7, 240 mg, 0.450 mmol) en MeCN (9 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0.26 ml, 4.5 mmol) y después triacetoxiborohidruro sódico (476 mg, 2.25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió lentamente gota a gota disolución acuosa saturada de cloruro amónico (5 ml) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 12-22%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**) como un semisólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 101 mg, 22% en tres etapas; MS (ESI) *m/z* 536.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.07 -7.01 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 5.72 *(d, J*= 5.8 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**9**)

A una mezcla agitada (no todo disuelto) de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**8**, 97.6 mg, 0.180 mmol) en metanol (4 ml) se añadió agua (0.4 ml) y después hidróxido de litio (43.6 mg, 1.82 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó y se calentó a 50ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (1.82 ml, 1.82 mmol) con agitación enérgica. Se añadieron unas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer la mezcla ligeramente ácida. Se separó la mayor parte del metanol en un rotavapor. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor y se secaron a vacío a 40ºC durante la noche para proporcionar el ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico bruto (**9**) como un sólido blanco con impureza amarilla. Rendimiento: 84.8 mg, 89%; MS (ESI) *m/z* 522.3[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**10**)

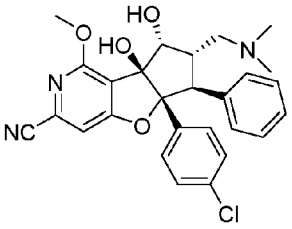
Se añadió HATU (64.9 mg, 0.171 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**9**, 84.8 mg, 0.162 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 min se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.04 ml, 0.24 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió dimetilamina (disolución 2 M en THF) (0.24 ml, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y éter dietílico, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20-100%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**10)** como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 83.0 mg, 93%; MS (ESI) *m/z* 549.2[M+1]$^+$.

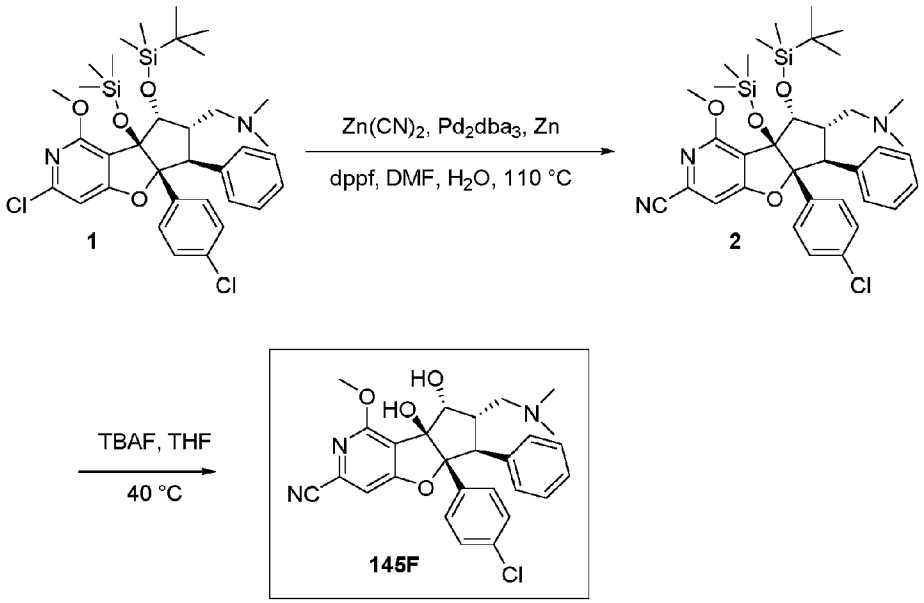
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a, 6, 7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.14 ml, 1.51 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**10,** 83.0 mg, 0.150 mmol) en THF (3.5 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (2.5 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 43 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna de intercambio iónico de 2 g Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo en agua al 50% (no todo disuelto), se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y después se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F) como un sólido blanco. Rendimiento: 74.0 mg, 91%; MS (ESI) *m/z* 535.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.14 (ddt, *J* = 13.9, 9.8, 3.7 Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).

Ejemplo 145

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 145F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (**2**)

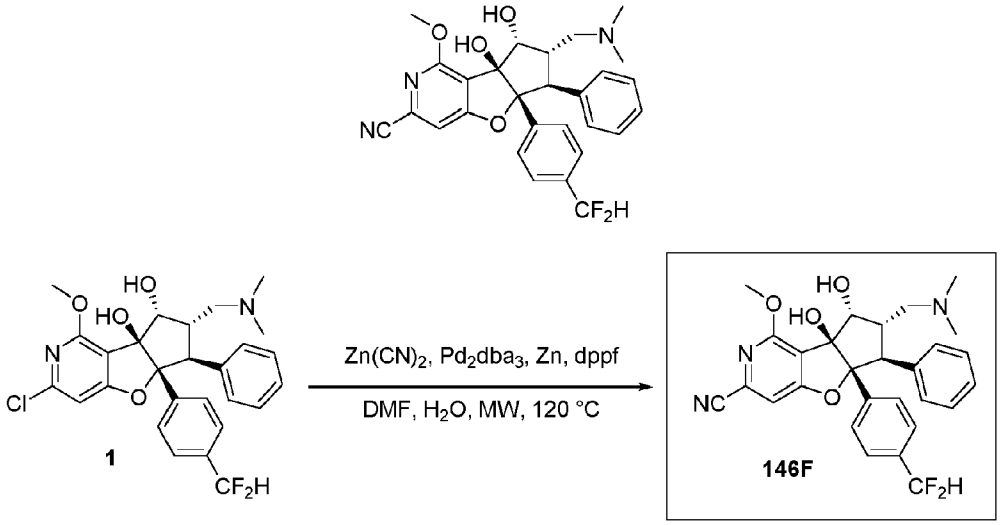
Se combinaron la *rac*-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (**1**, 40.8 mg, 0.059 mmol), zinc en polvo (4.5 mg, 0.069 mmol), cianuro de zinc (20.9 mg, 0.178 mmol), dppf (3.3 mg, 0.006 mmol), Pd_2dba_3 (2.7 mg, 0.003 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.55 ml), y agua (0.055 ml) un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó enérgicamente, y se calentó a 100ºC con un calentador de bloque durante 2.5 h. Se añadió más de todos los reactivos (incluyendo agua). La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó enérgicamente, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 5.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA, al 30-85%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (**2**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 17.6 mg, 44%; MS (ESI) *m/z* 678.4[M+1]$^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5[furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 14SF)

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.15 ml, 0.150 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (**2,** 17.0 mg, 0.025 mmol) en THF (1.5 ml). La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 40ºC durante 20 h. El disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se recogió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA, al 15-40%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo en agua al 50% (no todo disuelto), se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y después se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 9.4 mg, 76%; Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µ], CO_2/TEA al 0.2% en IPA 60/40 (v/v). Pico 1 (Comp. Nº 145F, 2.60 g), $[\alpha]_D$ - 71.6° (c 0.35, $CHCl_3$), R_t = 1.978 min, ee: 99.48% MS (ESI) *m/z* 492.13[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 7H), 5.74 (s, 1H), 5.29 (s ancho, 1H), 4.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 14.04 Hz, 1H), 3.10 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.51 (s ancho, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.94 (t, *J* = 12.52 Hz, 1H); Pico 2 (2.54 g), $[\alpha]_D$ +77.8° (c 0.30, $CHCl_3$), R_t = 2.332 min, ee: 99.46% MS (ESI) *m/z* 492.15[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.72 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 7H), 5.74 (s, 1H), 5.29 (s ancho, 1H), 4.47 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 13.96 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.53 (s ancho, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.95-1.90 (m, 1H).

Ejemplo 146

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F)

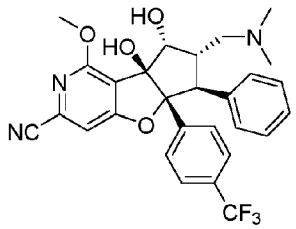


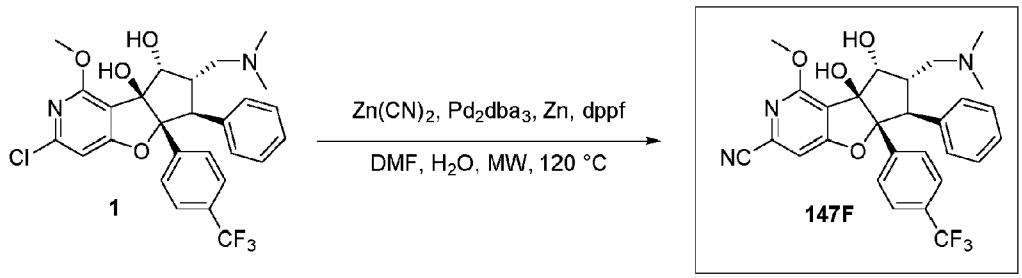
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8, 8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F)

Se combinaron *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 22.8 mg, 0.044 mmol), zinc en polvo (2.9 mg, 0.044 mmol), cianuro de zinc (25.9 mg, 0.221 mmol), dppf (4.9 mg, 0.009 mmol), Pd_2dba_3 (4.0 mg, 0.004 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.30 ml), y agua (0.03 ml) en un vial de microondas con una barra agitadora. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó y se trató en microondas a 110ºC durante 1 h. Se añadió más de todos los reactivos y agua. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó y se trató en microondas a 120ºC durante 2 h. Se añadió más de todos los reactivos y agua. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó y se trató en microondas a 120ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-40%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna Strata X-C de intercambio iónico de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en agua/acetonitrilo, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F) como un sólido blanco. Rendimiento: 12.7 mg, 57%; MS (ESI) *m/z* 508.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.37 -7.21 (m, 4H), 7.03 (dt, *J* = 28.4, 7.6 Hz, 5H), 6.86 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.24 (s, 6H).

Ejemplo 147

(5*aR*,6*S*,7*S*,8*R*,8*aS*)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 147F)



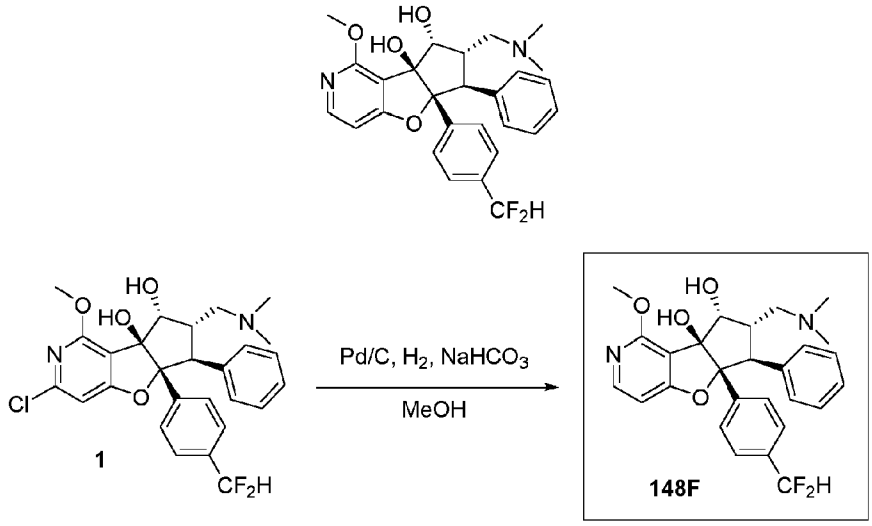


Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 147F)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 22.6 mg, 0.042 mmol), zinc en polvo (2.8 mg, 0.042 mmol), cianuro de zinc (24.8 mg, 0.211 mmol), dppf (4.7 mg, 0.008 mmol), Pd_2dba_3 (3.9 mg, 0.004 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml), y agua (0.04 ml) en un vial de microondas con una barra agitadora. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó y se trató en microondas a 120ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-43%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en agua/acetonitrilo, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 12.4 mg, 56%; Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/MeOH/TEA (80:20:0.2). Pico 1 (650 mg), R_t = 2.337 min, ee : 99.92%, $[\alpha]_D$ +74.10° (c 0.35, cloroformo); MS (ESI) *m/z* 526.16 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.55 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 4H), 7.08-6.96 (m, 5H), 5.82 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.2Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.12 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.21 (s,6H), 1.95 (d, , *J* = 10.16 Hz, 1H). Pico-2 (Comp. Nº 147F, 650 mg), R_t = 3.77 min, ee: 99.75%, $[\alpha]_D$ - 80.4° (c 0.3, cloroformo); MS (ESI) *m/z* 495.16$[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.06-6.97 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (s ancho, 1H).

Ejemplo 148

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 148F)



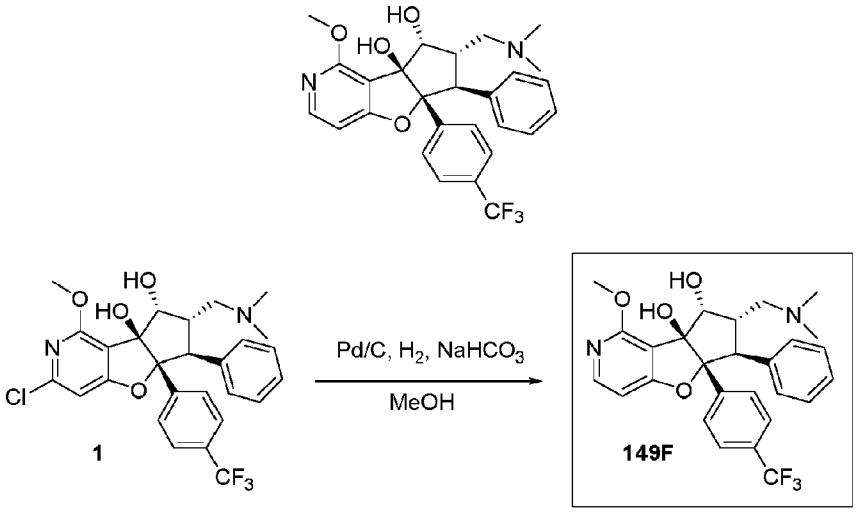
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 148F)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 12.6 mg, 0.024 mmol), bicarbonato sódico (2.3 mg, 0.027 mmol), y metanol (3 ml) en un matraz Erlenmeyer de 10 ml con una barra agitadora. Se unió un distribuidor de combinación de vacío/hidrógeno/argón y se retiró la atmósfera en el matraz y se sustituyó por argón dos veces. Se

añadió paladio sobre carbón activado al 10% (5.2 mg, 0.005 mmol) y se retiró la atmósfera en el matraz y se sustituyó por hidrogeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente con un balón de hidrógeno durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa a una columna de intercambio iónico de 1 g Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en agua/acetonitrilo, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 148F) como un sólido blanco. Rendimiento: 11.3 mg, 96%; MS (ESI) *m/z* 483.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.85 (t, *J* = 56.0 Hz), 6.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.04 (m, 1H).

Ejemplo 149

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 149F)

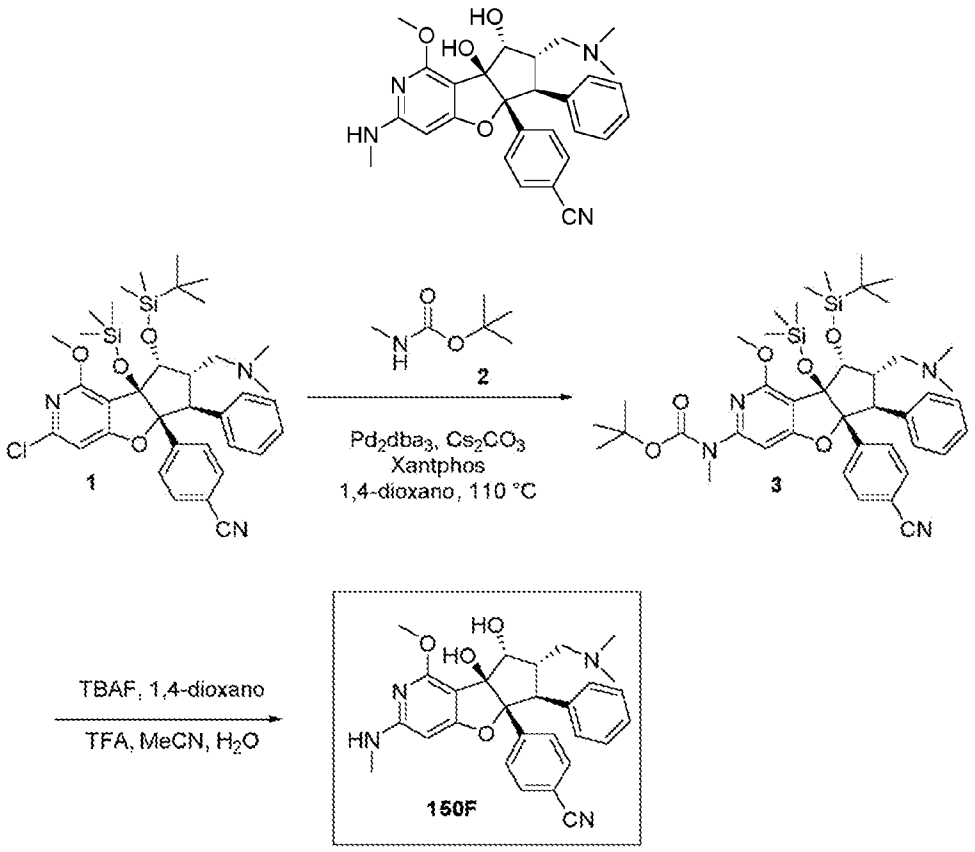


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 149F)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 12.5 mg, 0.023 mmol), bicarbonato sódico (2.2 mg, 0.026 mmol), y metanol (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 15 ml con una barra agitadora. Se unió un distribuidor de combinación de vacío/hidrógeno/argón y se retiró la atmósfera en el matraz y se sustituyó por argón dos veces. Se añadió paladio sobre carbón activado al 10% (5.0 mg, 0.005 mmol) y se retiró la atmósfera en el matraz y se sustituyó por hidrogeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente con un balón de hidrógeno durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa a una columna de intercambio iónico de 1 g Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en agua/acetonitrilo, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 149F) como un sólido blanco. Rendimiento: 10.9 mg, 93%; MS (ESI) *m/z* 501.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.10- 6.94 (m, 5H), 6.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.28 (s, 6H).

Ejemplo 150

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 150F)



Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (**3**)

Se combinaron el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**1**, 30.9 mg, 0.046 mmol), Xantphos (5.3 mg, 0.009 mmol), Pd_2dba_3 (4.2 mg, 0.005 mmol), carbonato de cesio (74.2 mg, 0.228 mmol), N-metilcarbamato de *terc*-butilo (29.9 mg, 0.227 mmol), y 1,4-dioxano (0.7 ml) en un vial de HPLC con una barra agitadora. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y después se selló, se agitó enérgicamente, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 5-50%) para proporcionar *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo impuro (**3**) como un sólido en espuma amarillo. Rendimiento: 29.6 mg; MS (ESI) *m/z* 773.6 $[M+1]^+$. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

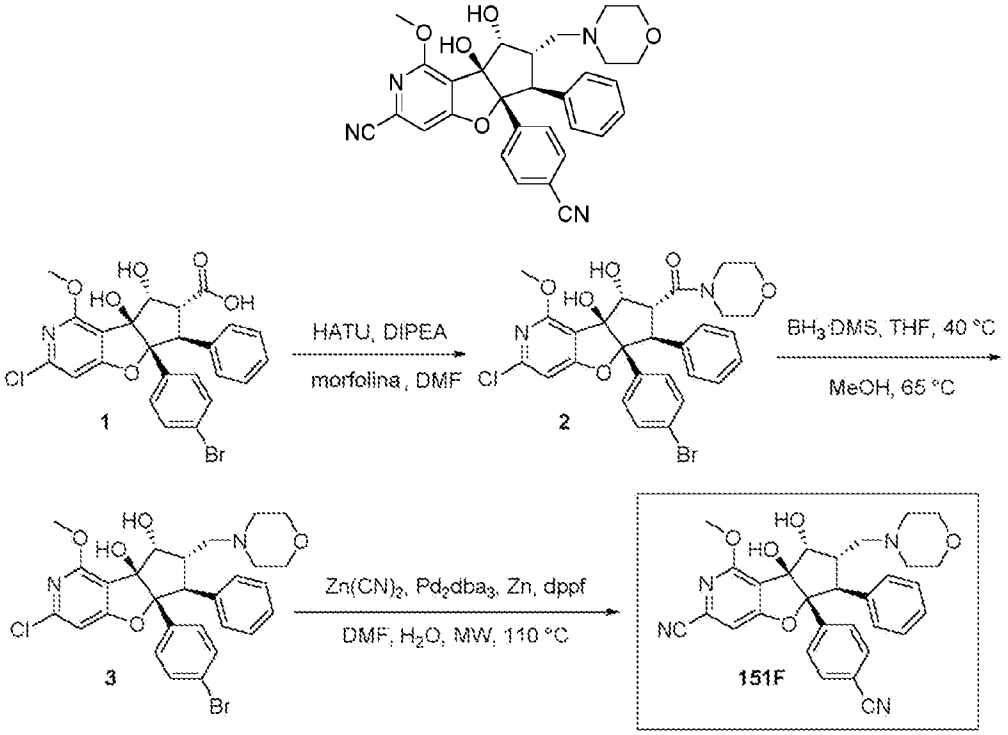
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 50F)

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.57 ml, 0.57 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (**3**, 29.6 mg, 0.038 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un vial sellable con una barra agitadora. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 60ºC durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en DMSO y metanol, y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua al 15-50% con 0.1% de TFA). MS (ESI) *m/z* 587.5 $[M+1]^+$. Las fracciones que contenían el compuesto intermedio deseado se combinaron y se concentraron hasta ~15 ml en un rotavapor. Se añadió acetonitrilo (5 ml) seguido de TFA (1 ml) (volumen total ~20 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo durante 1 h 10 min y después se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en DMSO/metanol y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-28%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 150F) como

un sólido blanco. Rendimiento: 8.6 mg, 39% en tres etapas; MS (ESI) *m/z* 487.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 -7.47 (m, 2H), 7.37 -7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.32 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (s ancho, 6H).

Ejemplo 151

*(5aR,6S,*7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 151F)



Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(morfolino)metanona (**2**)

Se añadió HATU (153 mg, 0.40 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 204 mg, 0.38 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.10 ml, 0.57 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió morfolina (66.7 mg, 0.77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20-100%) para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(morfolino)metanona (**2**) como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 186 mg, 81%; MS (ESI) *m/z* 601.3, 603.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 4H), 6.99 - 6.89 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.55 (m, 4H), 3.46 (m, 2H).

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.29 ml, 3.06 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(morfolino)metanona (**2**, 184 mg, 0.310 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (5 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 40 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico de cinco g Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se

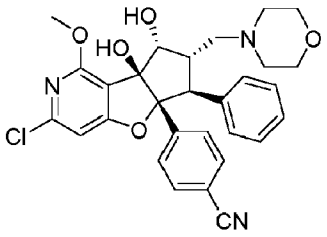
concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 163 mg, 91%; MS (ESI) *m/z* 587.4, 589.2; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H).

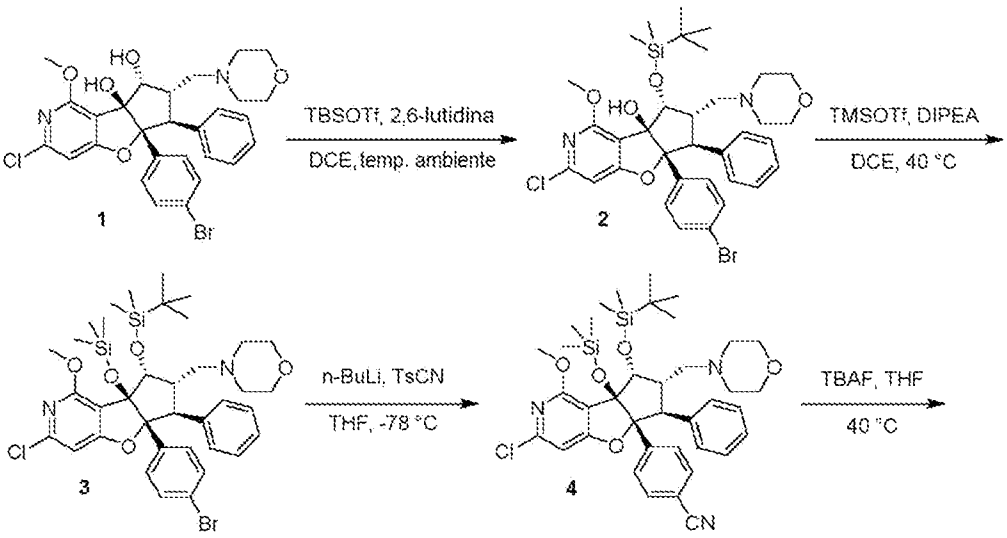
Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 151F)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3, 30.2 mg, 0.051 mmol), cianuro de zinc (36.2 mg, 0.308 mmol), zinc en polvo (3.4 mg, 0.051 mmol), Pd_2dba_3 (4.7 mg, 0.005 mmol), dppf (5.7 mg, 0.010 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (0.3 ml), y agua (0.03 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) vial con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-38%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 19.5 mg, 72%; Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Lux Amilosa-1 (4.6X250) mm, 5 µ] en CO2/MeOH/TEA(60:40:0.2). Pico 1 (Comp. Nº 151F, 373 mg), R_t = 1.379 min, ee: 99.86%, $[\alpha]_D$ -69.0° (c 0.20, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 525.20[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s ancho, 4H), 3.25 (s ancho, 1H), 2.57 (s ancho, 2H), 2.32(s ancho, 2H), 2.07 (bs ,1H). Pico-2 (383 mg), R_t = 2.578 min, ee: 99.90%,%, $[\alpha]_D$ +68.8° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 525.20[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.16 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.29 (s ancho, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s ancho, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.57 (s ancho, 2H), 2.32 (s ancho, 2H), 2.07 (s ancho, 1H).

Ejemplo 152

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**2**)

Se añadió trifluorometanosulfonato de *rac-terc*-butildimetilsililo (0.16 ml, 0.67 mmol) a una mezcla agitada (no todo disuelto) de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 132 mg, 0.225 mmol) y 2,6-lutidina (0.16 ml, 1.35 mmol) en DCE (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. (Todos los sólidos disueltos) La mezcla de reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 5-30%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**2**) como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 151 mg, 96%; MS (ESI) *m/z* 701.3, 703.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 0.69 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina (**3**)

Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0.06 ml, 0.32 mmol) a una mezcla agitada de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**2**, 149 mg, 0.21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.11 ml, 0.64 mmol) en DCE (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 1.5 h. Se añadió más N,N-diisopropiletilamina (0.11 ml, 0.64 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0.06 ml, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa de agua se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta sequedad y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 1-20%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 155 mg, 94%; MS (ESI) *m/z* 773.3, 775.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 6.94 (m, 4H), 7.05 - 6.93 (m, 4H), 4.56 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 0.72 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), -0.13 (s, 9H), -0.22 (s, 3H).

Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-

((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**4**)

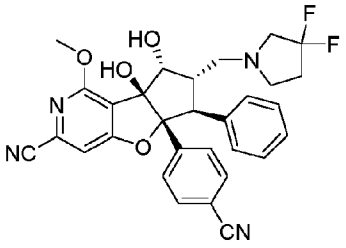
El cianuro de *p*-toluenosulfonilo de Aldrich (248835) se recristalizó en tolueno/hexanos, se disolvió en THF, y se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom durante 3 horas antes de usar. La *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina (**3**, 151 mg, 0.195 mmol) se disolvió en THF (2 ml) con agitación en atmósfera de argón. La disolución incolora resultante se enfrió a -78ºC con un baño de hielo seco/acetona durante 10 min. Se añadió lentamente n-butil-litio (2.5 M en hexano) (0.086 ml, 0.215 mmol). La mezcla de reacción ligeramente amarilla se agitó a -78ºC en atmósfera de argón durante 30 min. Se añadió cianuro de *p*-toluenosulfonilo (2 M en THF) (0.14 ml, 0.27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78ºC en atmósfera de argón durante 30 min. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico (1 ml). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 35-82%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el acetonitrilo se separó en un rotavapor. El residuo se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8F,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**4**) como un sólido en espuma ligeramente amarillo. Rendimiento: 52.8 mg, 38%; MS (ESI) *m/z* 720.4 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 4H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.38 - 3.33(m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 0.72 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), -0.11 (s, 9H), -0.23 (s, 3H).

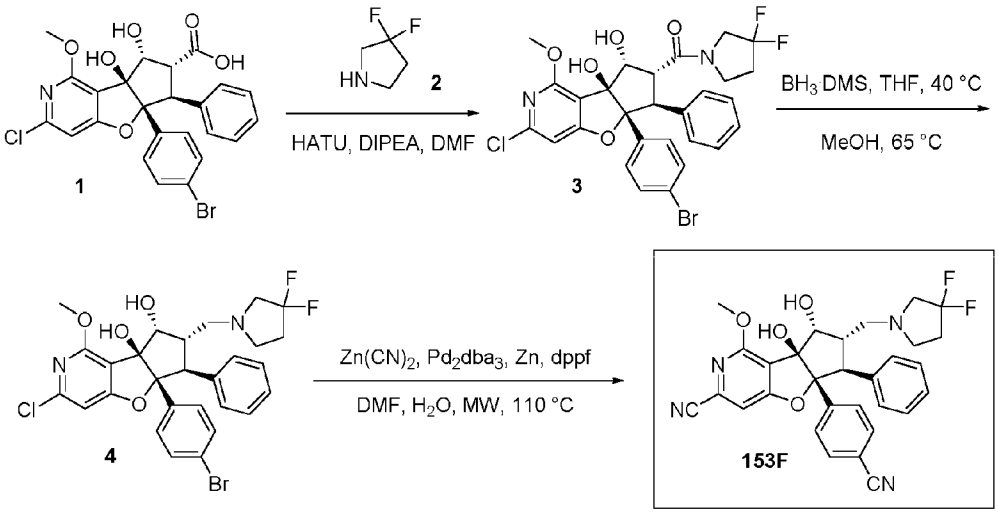
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,4]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F)

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.24 ml, 0.24 mmol) a una disolución agitada de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (**4**, 28.9 mg, 0.040 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 14 h. El disolvente se separó en un rotavapor. El residuo se recogió en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-38%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 10% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo en agua al 50%, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar *rac-4*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F) como un sólido blanco. Rendimiento: 15.5 mg, 72%; MS (ESI) *m/z* 534.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.97 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 4H), 3.22 (ddt, *J* = 14.0, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 1H).

Ejemplo 153

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F)





Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (**3**)

Se añadió HATU (30.7 mg, 0.081 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 40.9 mg, 0.077 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.033 ml, 0.192 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidina (**2**, 22.1 mg, 0.154 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-100%) para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 47.7 mg, 99.9%; MS (ESI) *m/z* 621.1, 623.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.109 ml, 1.15 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (**3**, 47.7 mg, 0.077 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (1 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 10 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 37.5 mg, 80%; MS (ESI) *m/z* 607.1, 609.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 4H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H).

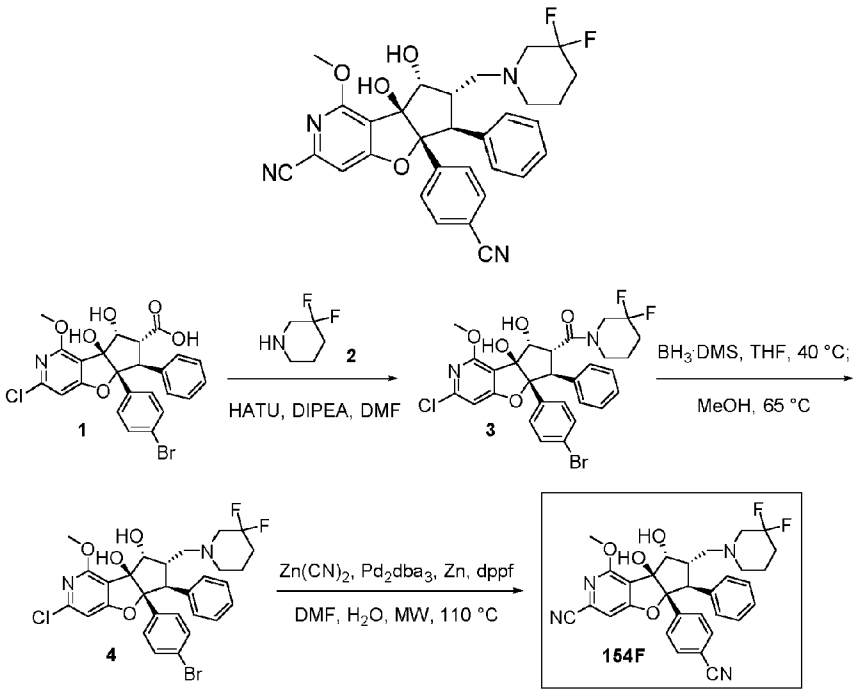
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 35.2 mg, 0.058 mmol), cianuro de zinc (40.8 mg, 0.347 mmol), zinc en polvo (3.8 mg, 0.058 mmol), Pd_2dba_3 (5.3 mg, 0.006 mmol), dppf (6.44 mg, 0.012 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.30 ml), y agua (0.03 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-40%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo

se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8F,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F) como un sólido blanco. Rendimiento: 20.8 mg, 66%; MS (ESI) *m/z* 545.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 5.3, 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H).

Ejemplo 154

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 154F)



Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**)

Se añadió HATU (29.5 mg, 0.077 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 39.3 mg, 0.074 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.032 ml, 0.184 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió hidrocloruro de 3,3-difluoropiperidina (**2**, 23.3 mg, 0.148 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-100%) para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 42.6 mg, 91%; MS (ESI) *m/z* 635.3, 637.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.095 ml, 1.00 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**, 42.6 mg, 0.067 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (1 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 10 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un

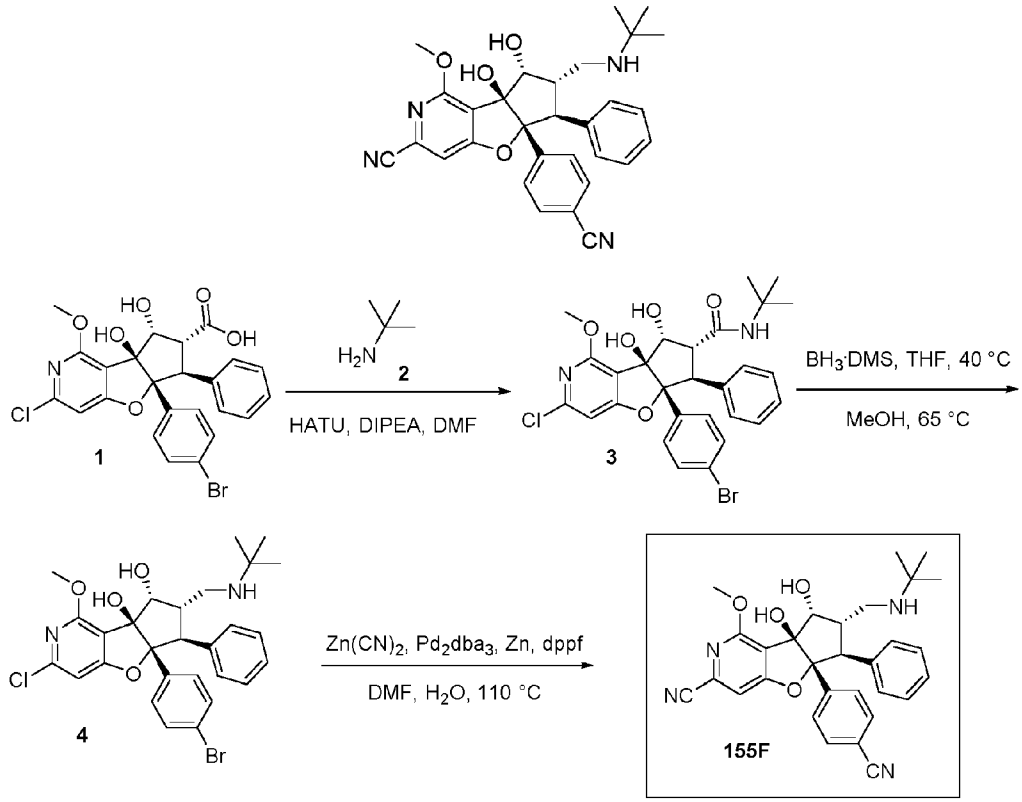
rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 37.5 mg, 90%; MS (ESI) *m/z* 621.1, 623.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 7.02 - 6.98 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 2.92 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H).

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 154F)

Se combinaron *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 35.6 mg, 0.057 mmol), cianuro de zinc (40.3 mg, 0.343 mmol), zinc en polvo (3.7 mg, 0.057 mmol), Pd_2dba_3 (5.2 mg, 0.006 mmol), dppf (6.4 mg, 0.011 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.30 ml), y agua (0.03 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-42%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 154F) como un sólido blanco. Rendimiento: 21.9 mg, 68%; MS (ESI) *m/z* 559.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.96 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.15 (dd, *J* = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H).

Ejemplo 155

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 155F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**3**)

Se añadió HATU (46.4 mg, 0.122 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-

3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 61.9 mg, 0.116 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.030 ml, 0.174 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2-metilpropan-2-amina (**2**, 0.24 ml, 2.32 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20-60%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8F,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 61.7 mg, 90%; MS (ESI) *m/z* 587.3, 589.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((terc-butilamino)metil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.049 ml, 0.512 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**3**, 30.1 mg, 0.051 mmol) en THF (1.5 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (1 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 9.5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((terc-butilamino)metil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.7 mg, 81%; MS (ESI) *m/z* 573.2, 575.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 155F)

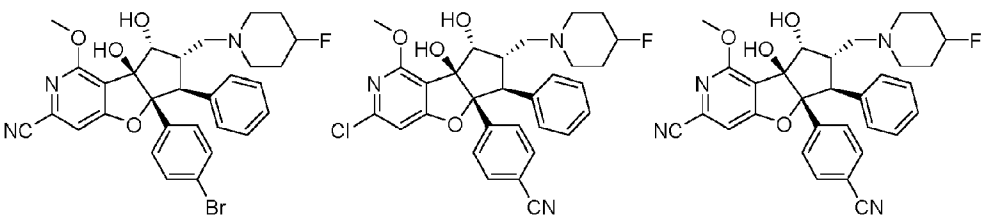
Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((terc-butilamino)metil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 20.8 mg, 0.036 mmol), cianuro de zinc (25.5 mg, 0.217 mmol), zinc en polvo (2.4 mg, 0.036 mmol), Pd_2dba_3 (3.3 mg, 0.004 mmol), dppf (4.0 mg, 0.007 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.30 ml), y agua (0.03 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-43%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 155F) como un sólido blanco. Rendimiento: 12.6 mg, 68%; MS (ESI) *m/z* 511.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).

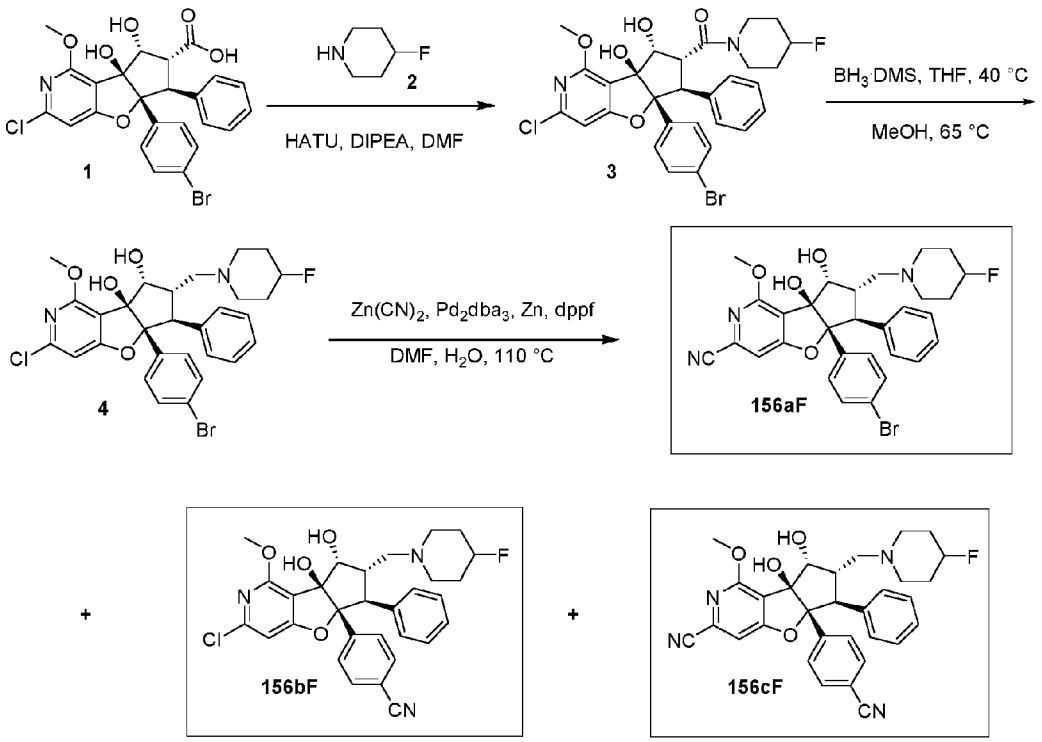
Ejemplo 156

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 156bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156cF)





Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (**3**)

Se añadió HATU (75.2 mg, 0.198 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 100.4 mg, 0.188 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.082 ml, 0.471 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió hidrocloruro de 4-fluoropiperidina (**2**, 52.6 mg, 0.377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-100%) para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 107.6 mg, 92%; MS (ESI) *m/z* 617.3, 619.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.165 ml, 1.74 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (**3**, 107.6 mg, 0.174 mmol) en THF (2.5 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 11.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (2 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 3 h 45 min. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 102.4 mg, 97%; MS (ESI) *m/z* 603.4, 605.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S 7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-il)metil)-8, 8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a, 7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 156bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156cF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 25.1 mg, 0.042 mmol), cianuro de zinc (24.4 mg, 0.208 mmol), zinc en polvo (0.3 mg, 0.004 mmol, Pd_2dba_3 (3.8 mg, 0.004 mmol), dppf (4.6 mg, 0.008 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.60 ml), y agua (0.06 ml) se combinaron en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 22 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-44%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. *Rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156aF): Rendimiento: 2.6 mg, 11%; MS (ESI) *m/z* 594.2, 596.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 4H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.60 (m, 4H).

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 156bF): Rendimiento: 5.7 mg, 25%; MS (ESI) *m/z* 550.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.67 (ddt, *J* = 49.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.62 (m, 4H).

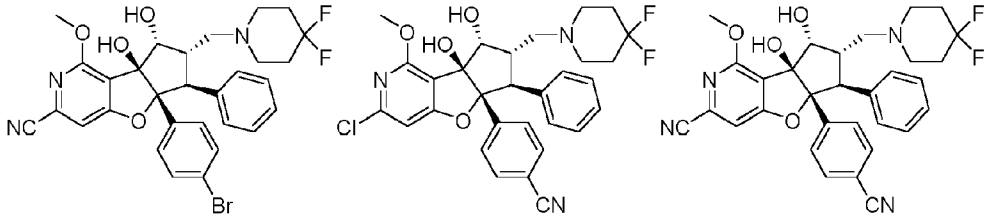
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 156cF): Rendimiento: 5.6 mg, 25%; MS (ESI) *m/z* 541.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.65 (m, 4H).

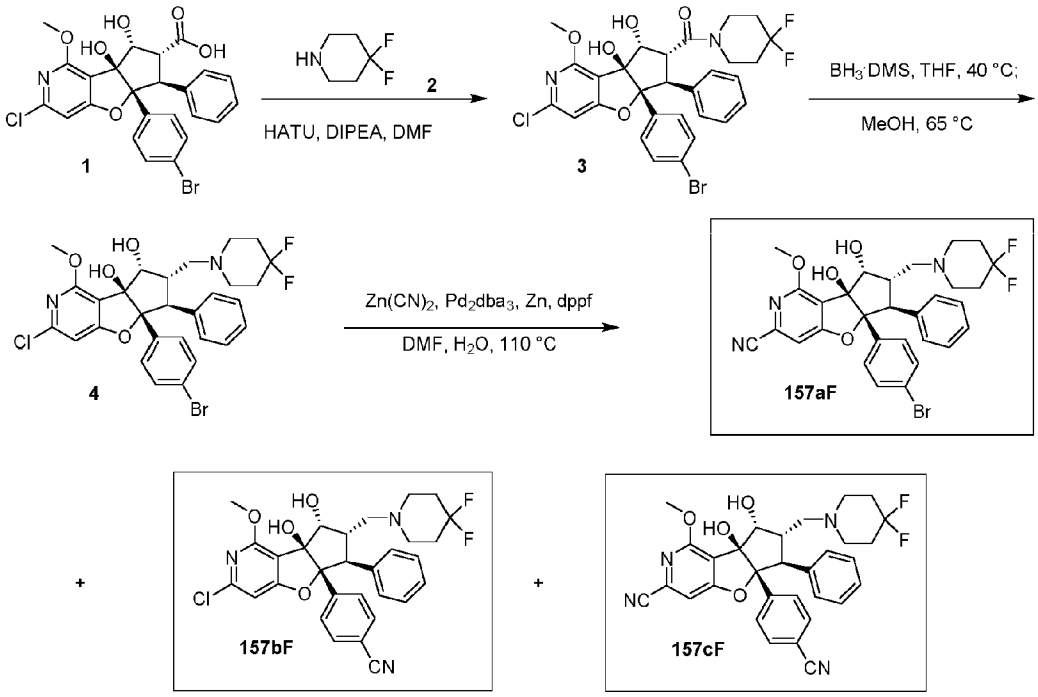
Ejemplo 157

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF)





Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**)

Se añadió HATU (74.9 mg, 0.197 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 99.9 mg, 0.188 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 min se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.049 ml, 0.281 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 4,4-difluoropiperidina (**2**, 45.4 mg, 0.375 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó una vez con agua, dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-80%) para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 113.7 mg, 95%; MS (ESI) *m/z* 635.3, 637.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.254 ml, 2.68 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**3**, 113.7 mg, 0.179 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (2 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 2.5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 102.6 mg, 92%; MS (ESI) *m/z* 621.2, 623.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a, 7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 39.9 mg, 0.064 mmol), cianuro de zinc (37.7 mg, 0.321 mmol), zinc en polvo (0.4 mg, 0.006 mmol), Pd_2dba_3 (5.9 mg, 0.006 mmol), dppf (7.1 mg, 0.013 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.90 ml), y agua (0.09 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-46%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. *Rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157aF): Rendimiento: 3.2 mg, 8%; MS (ESI) *m/z* 612.2, 614.1 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.10 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 4H).

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF): Rendimiento: 8.2 mg, 23%; MS (ESI) *m/z* 568.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.14 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*= 4.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (d, *J*= 14.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.13 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 4H).

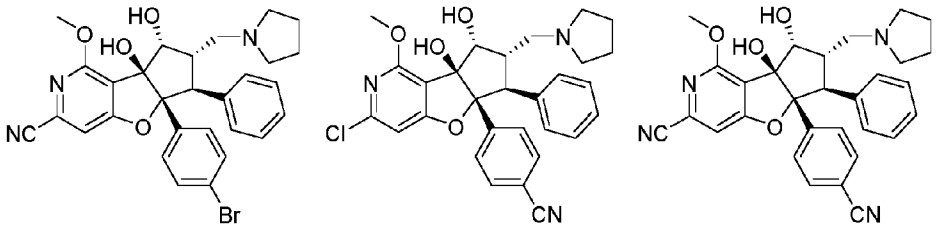
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF): Rendimiento: 6.7 mg, 19%; MS (ESI) *m/z* 559.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.13 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 4H).

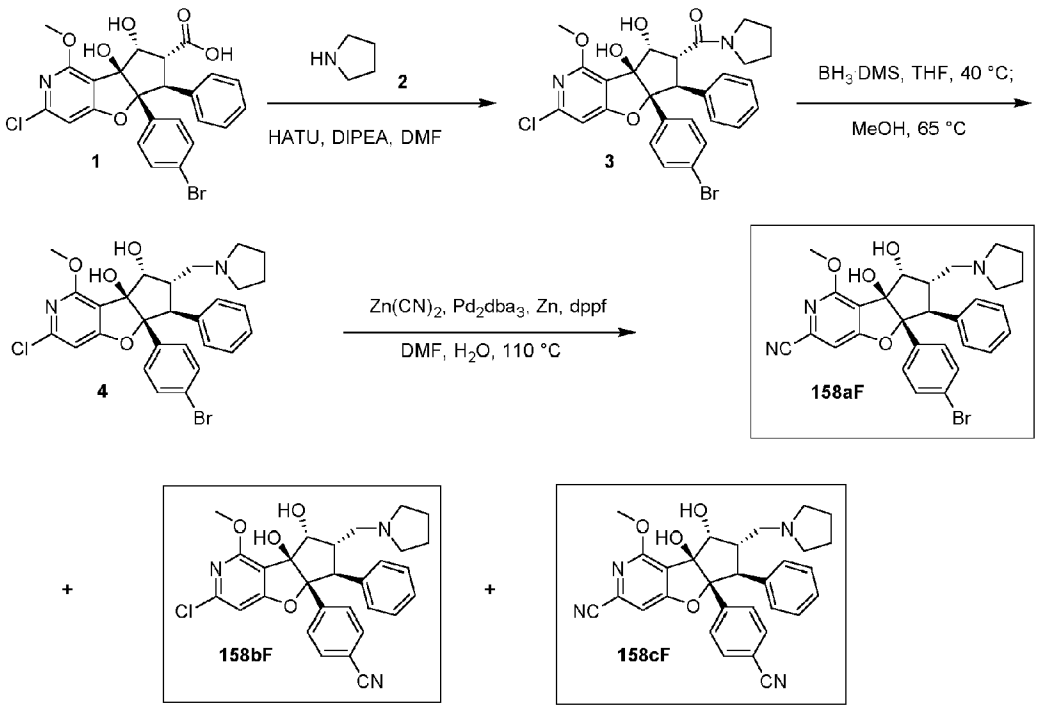
Ejemplo 158

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-l-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158cF)





Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**3**)

Se añadió HATU (75.2 mg, 0.198 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 100.4 mg, 0.188 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.082 ml, 0.471 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió pirrolidina (**2**, 26.8 mg, 0.377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-100%) para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**3**) como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 110 mg, 99.9%; MS (ESI) *m/z* 585.2, 587.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.178 ml, 1.88 mmol) a una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**3**, 110 mg, 0.188 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 8 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (2 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 34 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 92.9 mg, 87%; MS (ESI) *m/z* 571.4, 573.1.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158cF)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 39.5 mg, 0.069 mmol), cianuro de zinc (40.6 mg, 0.345 mmol), zinc en polvo (0.5 mg, 0.007 mmol), Pd_2dba_3 (6.3 mg, 0.007 mmol), dppf (7.7 mg, 0.014 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (0.90 ml), y agua (0.09 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 22 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-42%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158aF): Rendimiento: 4.7 mg, 12%; MS (ESI) *m/z* 562.2, 564.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.43 (s ancho, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 4H).

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF): Rendimiento: 8.9 mg, 25%; MS (ESI) *m/z* 518.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.38 (s ancho, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 4H).

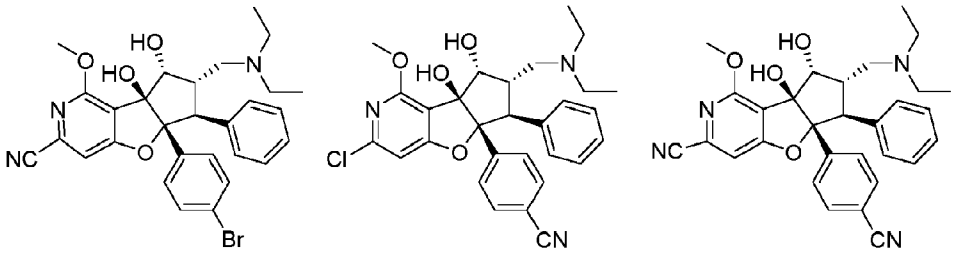
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. No.158cF): Rendimiento: 4.1 mg, 12%; MS (ESI) *m/z* 509.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 4H).

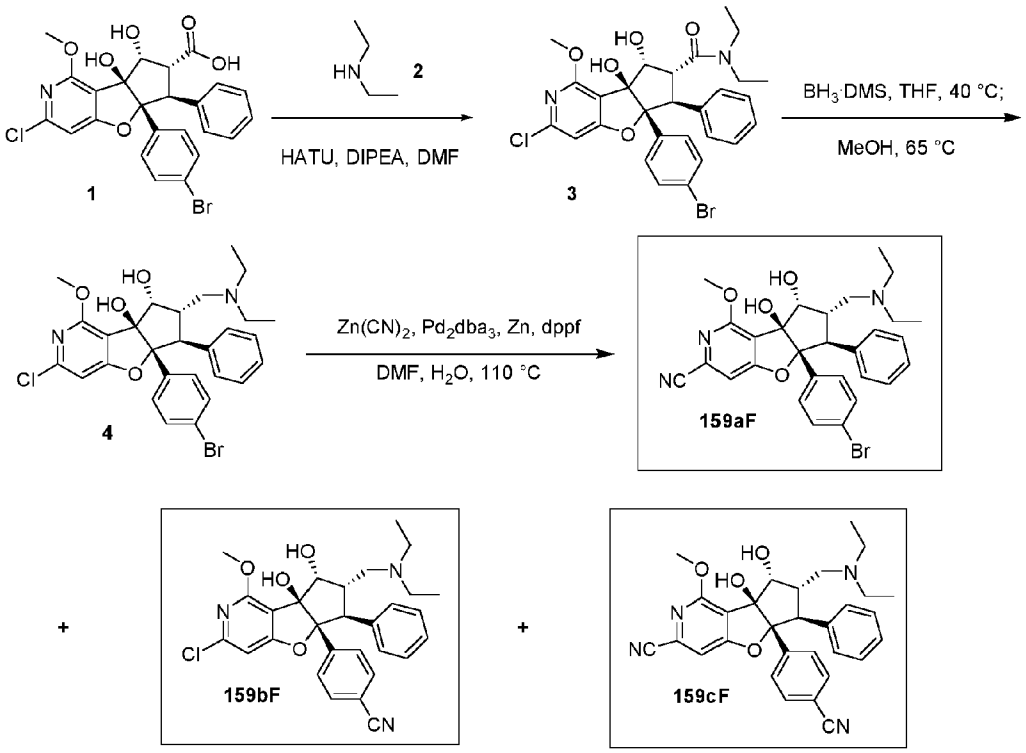
Ejemplo 159

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**3**)

Se añadió HATU (75.4 mg, 0.198 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 100.6 mg, 0.189 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.082 ml, 0.472 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió dietilamina (**2**, 0.039 ml, 0.378 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. Se añadió más dietilamina (**2**, 0.50 ml, 4.83 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró en un rotavapor, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10-100%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**3**) como un sólido-espuma blanco. Rendimiento: 90.1 mg, 81%; MS (ESI) *m/z* 587.4, 589.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.145 ml, 1.53 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**3**, 90.1 mg, 0.153 mmol) en THF (2.5 ml) a temperatura ambiente con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 8 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota lentamente metanol húmedo (2 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 65ºC con un refrigerante de reflujo en atmósfera de argón durante 11.5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y después una mezcla de hidróxido amónico al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 72.3 mg, 82%; MS (ESI) *m/z* 573.2, 575.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF)

Se combinaron el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**4**, 39.9 mg, 0.070 mmol), cianuro de zinc (40.8 mg, 0.348 mmol), zinc en polvo (0.5 mg, 0.007 mmol), Pd_2dba_3 (6.4 mg, 0.007 mmol), dppf (7.7 mg, 0.014 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0.90 ml), y agua (0.09 ml) en un vial de 5 ml (1 dram) con una barra agitadora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó, y se calentó a 110ºC con un calentador de bloque durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA al 15-43%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y después hidróxido amónico al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un rotavapor. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua, se trató con ultrasonidos durante unos segundos, y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

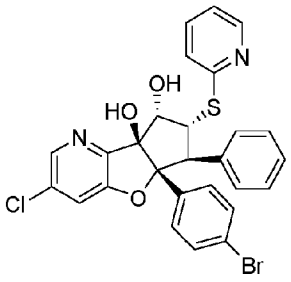
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159aF): Rendimiento: 5.2 mg, 13%; MS (ESI) *m/z* 564.2, 566.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 4H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). *Rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF): Rendimiento: 9.4 mg, 26%; MS (ESI) *m/z* 520.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.45 (d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, *J*= 14.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

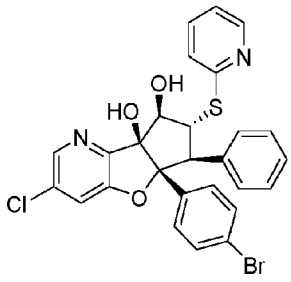
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF): Rendimiento: 5.9 mg, 17%; MS (ESI) *m/z* 511.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, *J*= 14.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 0.95 (t, *J*= 7.0 Hz, 6H).

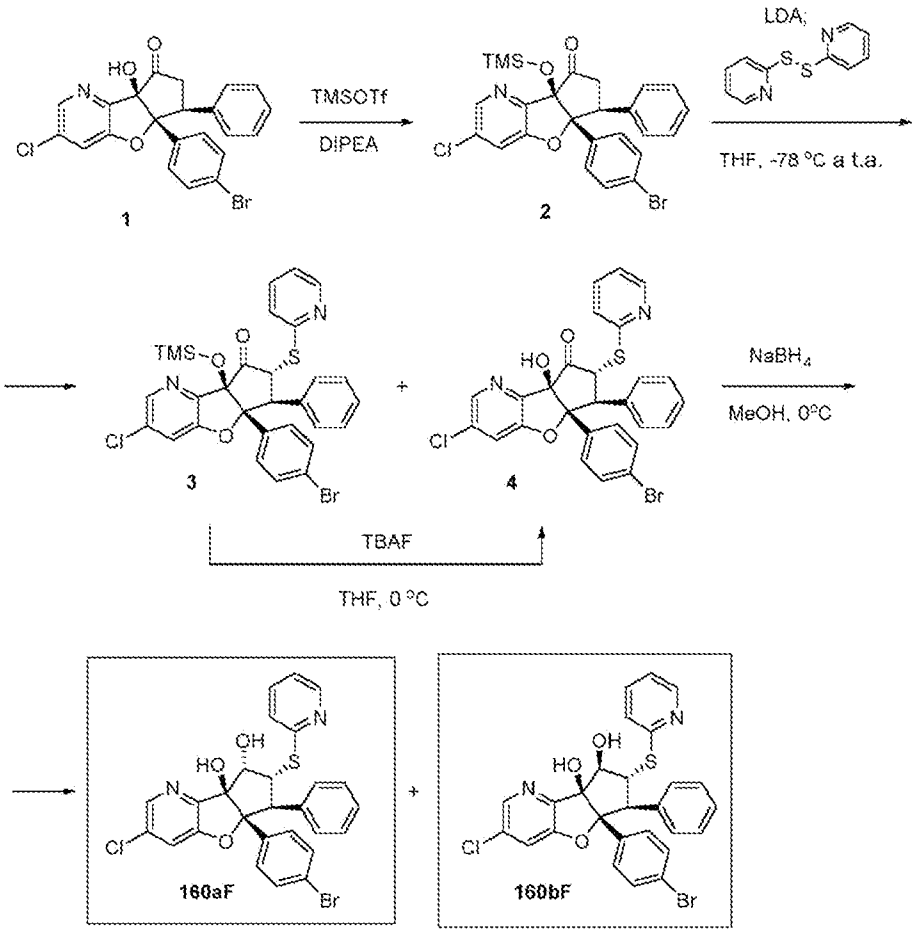
Ejemplo 160

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 160aF)

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 160bF)







Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**)

En un matraz secado con llama se disolvió la *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**1**, 300 mg, 0.657 mmol) en diclorometano (4.4 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadieron diisopropiletilamina (0.24 ml, 1.4 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0.15 ml, 0.83 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC. Después de 20 min se observaba la conversión completa. Se añadió agua, se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-20%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 292 mg, 84%; MS (ESI) *m/z* 527.9 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**3**) y rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a, 6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**4**)

En un matraz secado con llama se disolvió *N,N*-diisopropilamina (0.06 ml, 0.4 mmol) en THF (2.5 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió disolución de *n*-butil-litio (2.5 M en hexano, 0.15 ml, 0.38 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min, después se enfrió a -78ºC. Después se añadió *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**, 188 mg, 0.355 mmol) en 1.5 ml de THF, y la mezcla se agitó a -78ºC durante 1.5 h. Se añadió una disolución de 2-(2-piridildisulfanil)piridina (102 mg, 0.462 mmol) en 1 ml de THF, y la mezcla dejó calentar lentamente a t.a. durante la noche. Después la reacción se inactivó con NH_4Cl(ac). La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-40%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**3**)**.** Rendimiento: (87 mg, 0.14 mmol, 39%); MS (ESI) *m/z* 637.0 $[M+1]^+$, y *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**4**). Rendimiento: 46 mg (0.081 mmol), 23%; MS (ESI) *m/z* 565.0 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**4**) por destilación de (**3**)

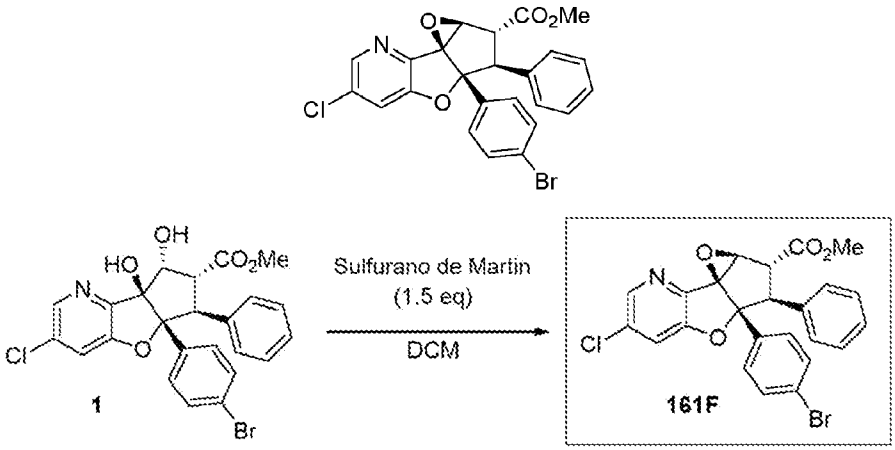
El material de partida *rac*-(5aR,6S,7F,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**3**, 79.3 mg, 0.124 mmol) se disolvió en THF (2.5 ml), se enfrió a 0ºC, y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 0.14 ml, 0.14 mmol). La mezcla se agitó a t.a. Después de 15 min se observaba por TLC la conversión completa y limpia. La reacción se inactivó (NH_4Cl(ac.)) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se combinó con el producto bruto de una reacción llevada a cabo de forma análoga con 5.3 mg (0.0083 mmol) de material de partida con fines de purificación. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 74.2 mg (0.131 mmol, 99%); MS (ESI) *m/z* 565 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 160aF) y *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 160bF)

El material de partida *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**4**, 33 mg, 0.058 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió $NaBH_4$ (22 mg, 0.58 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC. Después de 10 min se observaba conversión completa; el análisis por LCMS mostró una conversión bastante limpia a una mezcla de alcoholes diastereoisómeros 5:6 (relación 5:6 aprox. 1:9). La mezcla se sometió directamente a cromatografía en columna (SiO_2acetato de etilo/hexano al, 0-40%) para dar 12.3 mg de *sin*-diol ligeramente impuro (Comp. Nº 160bF) y 3 mg de *anti*-diol ligeramente impuro (Comp. Nº 160aF). El *sin*-diol (Comp. Nº 160bF) se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) y finalmente TLC preparativa para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R, 8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol puro (Comp. Nº 160bF) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.1 mg; MS (ESI) *m/z* 567.0 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 4H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.90 (dd, *J* = 6.8, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H). El *anti-diol* (Comp. Nº 160aF) se volvió a purificar por TLC preparativa (SiO_2, diclorometano/MeOH = 19/1) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol puro (Comp. Nº 160aF) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 mg; MS (ESI) *m/z* 567.1 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.61 (d ancho, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.18 (bdd, *J* = 7.9 Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 5.9, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H).

Ejemplo 161

Rac-(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo (Comp. Nº 161F)



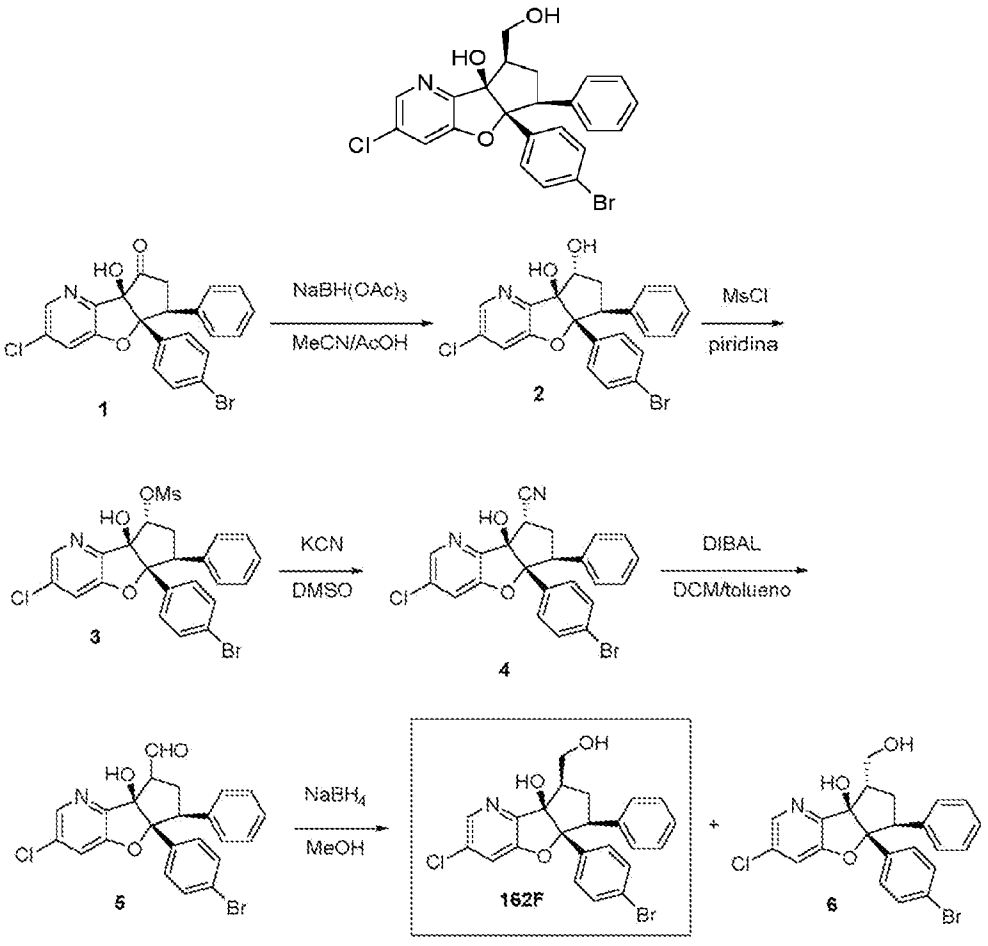
Síntesis de *rac*-(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5]ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo (Comp. Nº 161F)

El *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 42 mg, 0.081 mmol) se disolvió en diclorometano (0.6 ml) en atmósfera de argón. Se añadió sulfurano de Martin (82 mg, 0.12 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. La mezcla se volvió rojo oscuro. Después de 6 h la reacción se inactivó con NH_4Cl(ac). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna repetida (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-30%, después acetato de etilo/hexano al 0-

20%) para proporcionar el *rac*-(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo (Comp. Nº 161F) como un sólido naranja claro. Rendimiento: 29.6 mg (0.0594 mmol), 73%; MS (ESI) *m/z* 498.0 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.91 *(d, J* = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 11.8, 0.6 Hz, 1H).

Ejemplo 162

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 162F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**2**)

El material de partida *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-ona (**1**, 209 mg, 0.458 mmol) se disolvió en ácido acético (2 ml) y MeCN (2 ml), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.97 g, 4.6 mmol). Después de agitar durante 20 min se añadió agua con cuidado. La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-30%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**2**). Rendimiento: 196 mg (0.427 mmol), 93%; MS (ESI) *m/z* 458.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de metanosulfonato de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ilo (**3**)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**2**, 196 mg, 0.427 mmol) en piridina (4.5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.04 ml, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de agitar durante la noche la reacción se inactivó con NH_4Cl(ac) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%) para proporcionar el metanosulfonato de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ilo (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 185 mg (0.345 mmol), 81%; MS (ESI) *m/z* 535.9 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**4**)

A una disolución de metanosulfonato de *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ilo (**3**, 185 mg, 0.345 mmol) en DMSO (3.5 ml) se añadió cianuro potásico (45 mg, 0.69 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de argón. Después de 1.5 h la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-45%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a, 7, 8, 8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**4**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 149 mg (0.319 mmol), 92%; MS (ESI) *m/z* 467.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído (**5**)

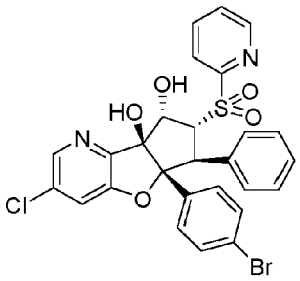
El material de partida *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**4**, 20 mg, 0.043 mmol) se disolvió en diclorometano (0.4 ml) y se enfrió a -78ºC. Se añadió DIBAL (disolución en tolueno 1 M) (0.1 ml, 0.1 mmol), y la mezcla se agitó a -78ºC. Después de 2.5 h se añadieron otros 0.05 ml de disolución de DIBAL (1 M en tolueno, 0.05 mmol). Después de otros 30 min la mezcla se dejó calentar a -20ºC en el espacio de 1 h. Después se añadió, MeOH (0.1 ml) seguido de aprox. 2 ml de disolución ac. sat. de sal de Rochelle. La mezcla se agitó durante 1 h a t.a., después se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto, que contenía una mezcla diastereomérica de los aldehídos C1 (**5**), se usó directamente en la siguiente etapa.

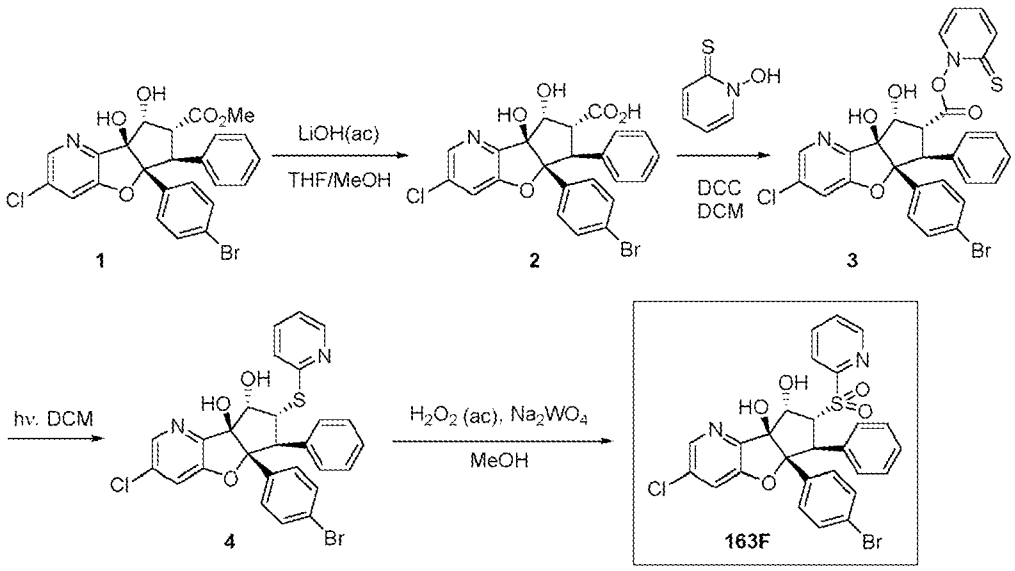
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 162F)

El *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído bruto (**5**) de la etapa anterior se disolvió en metanol (1 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0ºC. Se añadió borohidruro sódico (16 mg, 0.42 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 20 min, después a t.a. Después de 45 min de tiempo de reacción total, la reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por TLC preparativa (SiO_2, EtOAC/Hexano = 1/1) de las dos etapas para proporcionar el alcohol primario *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 162F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 mg (0.0028 mmol), 6%; MS (ESI) *m/z* 472.1 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.55 (t ancho, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 13, 13, 13 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 13, 6.5, 6.5 Hz, 1H).

Ejemplo 163

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 163F)





Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**2**)

Al *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo, (**1**, 400 mg, 0.774 mmol) en metanol (3 ml) y THF (3 ml) a t.a. se añadió LiOH (ac) (2 M, 6 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC. Después de 1 h la mezcla se enfrió a t.a., se agitó durante otra 1.5 h, se acidificó con ácido clorhídrico (ac) 2 M (6.5 ml) y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces (EtOAc), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido bruto ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**2**). Rendimiento: 416 mg; MS (ESI) *m/z* 502.0 $[M+1]^+$. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**2**, 416 mg del producto bruto obtenido en la etapa previa) y 1-hidroxipiridina-2-tiona (112 mg, 0.881 mmol) en diclorometano (7.5 ml) en un vial protegido de la luz se añadió DCC (176 mg, 0.851 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Después de 17.5 h la mezcla se concentró y el residuo se recogió en MeCN y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%; la columna se cubrió con papel de aluminio) proporcionó 464 mg (0.758 mmol, 98% en 2 etapas) de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de *2*-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**3**) como un sólido amarillo/verde; MS (ESI) *m/z* 611 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**4**)

El *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**3**, 56 mg, 0.092 mmol) se disolvió en diclorometano (2.5 ml) en un vial de 5 ml de MW en atmósfera de argón. El vial se selló y la mezcla se agitó y se irradió (lámpara HDX XG-1026, bombilla halógena de 250 W, 1 h). Después de 20 min se observó conversión completa por LCMS. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%) para dar 42.3 mg (0.0745 mmol, 81%) del *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6, 7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**4**) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 566.9 $[M+1]^+$.

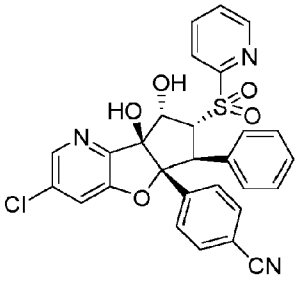
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 163F)

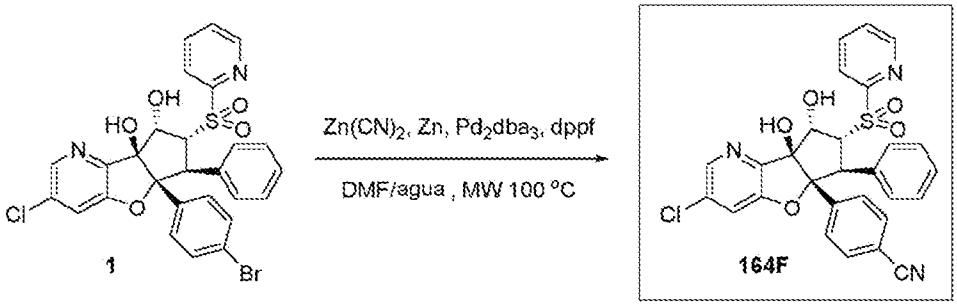
El *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**4**, 42.3 mg, 0.0745 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0.07 ml, 0.7 mmol), seguido de tungstato de sodio dihidrato (12.3 mg, 0.0373 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. Después de 25 h agua se añadió, y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/diclorometano al 0-50%) proporcionó producto contaminado con el

sulfóxido intermedio (inseparable). El material se volvió a someter a las mismas condiciones de reacción. Después de 9 h se añadió 1 ml de *N,N*-dimetilformamida para mejorar la solubilidad. Después de otra 1.5 h se añadieron otros 0.07 ml de peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0.7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Después se añadieron otros 0.07 ml de peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0.7 mmol). Después de 2 días en total la reacción estaba completa considerado por LCMS. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/diclorometano al 0-40%) proporcionó 18.4 mg (41%) de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 163F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 598.9 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.80 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 6.2, 4.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.7 Hz).

Ejemplo 164

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 164F)



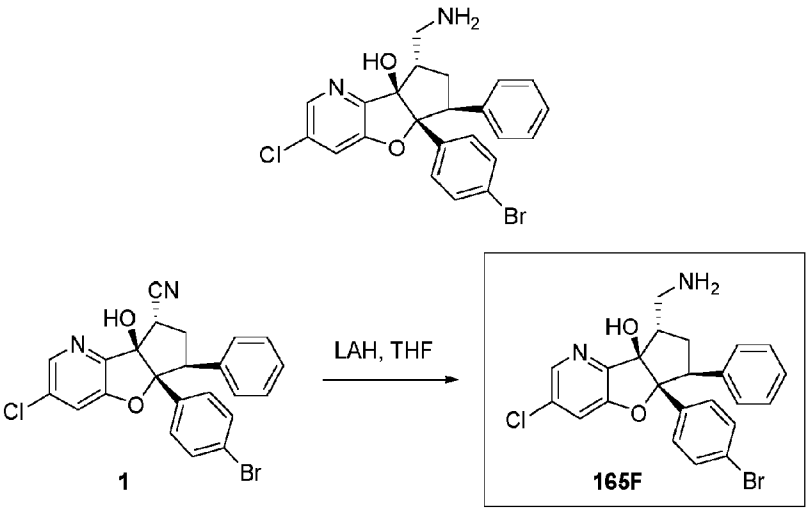


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 164F)

En un vial de microondas de 0.5-2 ml se disolvió el *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (**1**, 50 mg, 0.083 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.8 ml) y agua (0.08 ml). Se añadieron cianuro de zinc (33 mg, 0.28 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (14 mg, 0.025 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (11 mg, 0.012 mmol), y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 1 h 15 min en total. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/diclorometano al 0-50%) proporcionó 16.3 mg del *rac*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 164) que contenía cantidades en trazas de material de partida. Este material se volvió a purificar por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 10 mg (0.018 mmol, 22%) del *rac*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo puro (Comp. Nº 164F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 546.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.80 (ddd, *J*= 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 7.8, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.59 (ancho, 1H), 6.14 (ancho, 1H), 5.33 (dd, *J* = 13.8, 4.3, 1H), 4.80 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H).

Ejemplo 165

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetra-hidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 165)

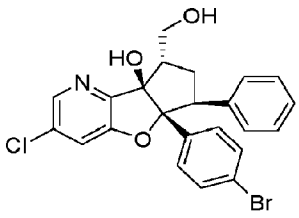


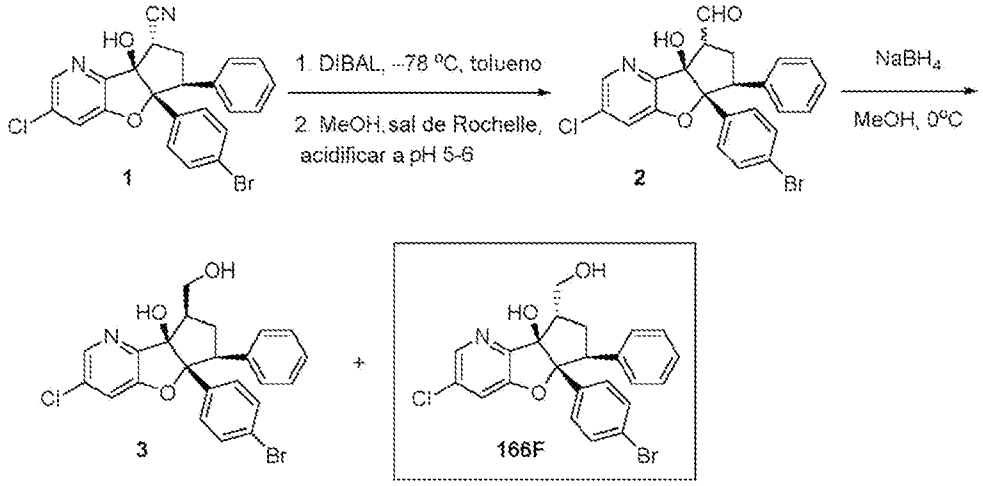
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 165F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**1**, 20 mg, 0.043 mmol) en THF (0.5 ml) a 0ºC se añadió LAH (3.4 mg, 0.090 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 1 h se añadieron 0.02 ml de agua a 0ºC, seguido de 0.02 ml de NaOH (ac) al 12.5% y aprox. 60 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a t.a., después se filtró a través de Celite (se aclaró con diclorometano) y se concentró. El producto bruto (aprox. 19 mg, espuma amarilla) se purificó por HPLC repetida (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) para dar 5.3 mg (0.0091 mmol, 21%) de la sal de TFA del *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetra-hidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 165F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 470.9 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (ancho, 3H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 5H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.9, 8.5 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 14.0, 9.9, 9.9 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 14.0, 8.5, 6.2, 1H).

Ejemplo 166

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 166F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído (**2**)

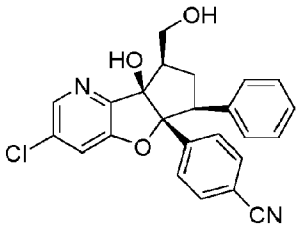
El material de partida *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**1**, 84 mg, 0.18 mmol) se disolvió en diclorometano (1.8 ml) y se enfrió a -78ºC. Se añadió DIBAL (disolución en tolueno 1.0 M, 0.39 ml, 0.39 mmol) y la mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min, después se calentó a 0ºC en el espacio de 30 min y se agitó durante otros 30 min. Después se añadió gota a gota ácido clorhídrico ac. 2 M (0.7 ml), y la mezcla se diluyó con disolución acuosa saturada de sal de Rochelle y diclorometano y se agitó enérgicamente durante 30 min. Después la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto (mezcla de epímeros) de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído (**2**) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

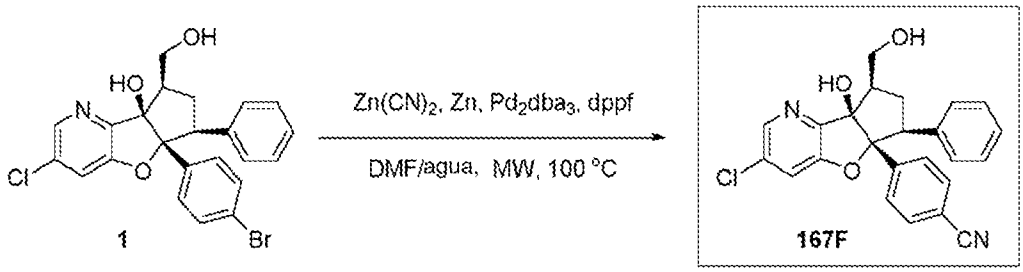
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 166F)

El material de partida *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído (**2**) (producto bruto de la etapa previa) se disolvió en metanol (1.8 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0ºC. Se añadió borohidruro de sodio (34 mg, 0.90 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 20 min, después a t.a. durante 5 min. Se observó conversión completa por TLC (hexano/EtOAc = 1/1). La reacción se inactivó a 0ºC (agua), y la mezcla se extrajo (3x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/diclorometano al 0-10%) proporcionó 14.6 mg (aprox. 0.03 mmol, aprox. 17%) del producto ligeramente impuro, que se volvió a purificar por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) y finalmente TLC preparativa (SiO_2, EtOAc/Hexano = 1/1) para dar 3.7 mg (0.0078 mmol) de *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol puro (Comp. Nº 166F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 472.0 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.79 (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 10.8, 5.9, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 13.5, 7.6, 3.6 Hz, 1H).

Ejemplo 167

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 167F)



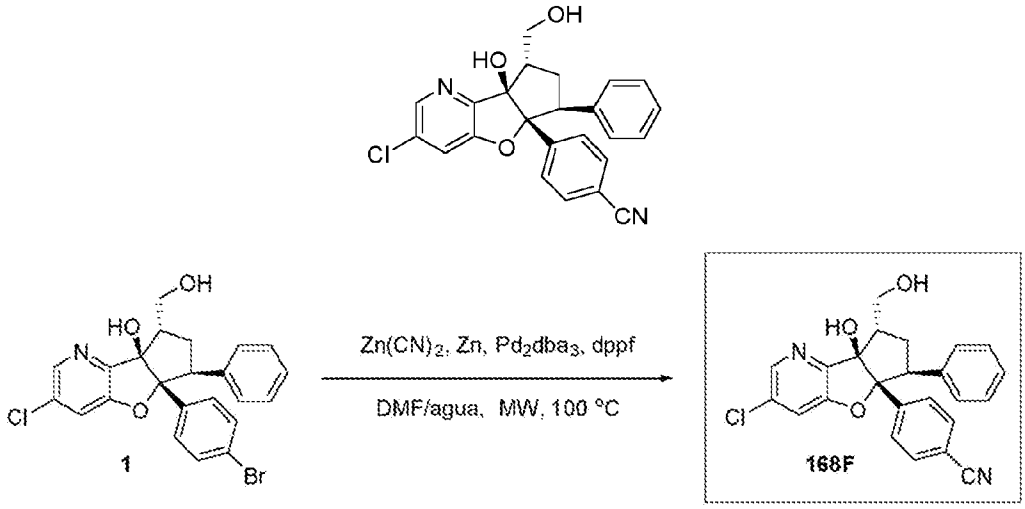


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 167F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (**1**, 12.7 mg, 0.0269 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) y agua (0.05 ml). Se añadieron cianuro de zinc (11 mg, 0.094 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (4.6 mg, 0.0083 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3.5 mg, 0.0039 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 1 h 10 min. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%) proporcionó 3.8 mg (0.0091 mmol, 34%) del *rac*-4-((5aR,6S,8F,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 167F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 419.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.59 (dd, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 11.0, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 11.0, 7.8, 6.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.40 (ddd ancho, *J* = 13, 13, 13 Hz, 1H), 2.26 (ddd ancho, *J* = 13, 6.5, 6.5 Hz, 1H).

Ejemplo 168

Rac-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 168F)



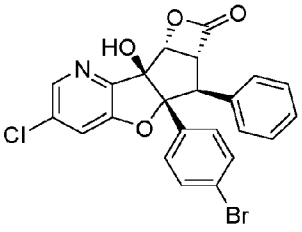
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 168F)

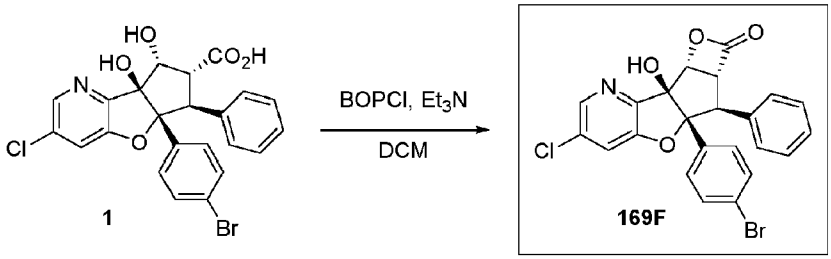
En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (**1**, 12.4 mg, 0.0262 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) y agua (0.05 ml). Se añadieron cianuro de zinc (10.5 mg, 0.0894 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (4.5mg, 0.0081 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3.5 mg, 0.0038 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 45 min en total. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%) y TLC preparativa (SiO_2, EtOAC/Hexano = 2/1) proporcionó 3.8 mg (0.0091 mmol, 35%) de *rac*-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 168F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 419.1 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.28 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 13.4, 7.7, 3.6 Hz, 1H).

Ejemplo 169

Rac-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2(2aH)-ona (Comp. Nº 169F)



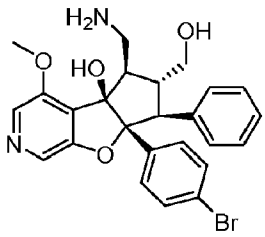


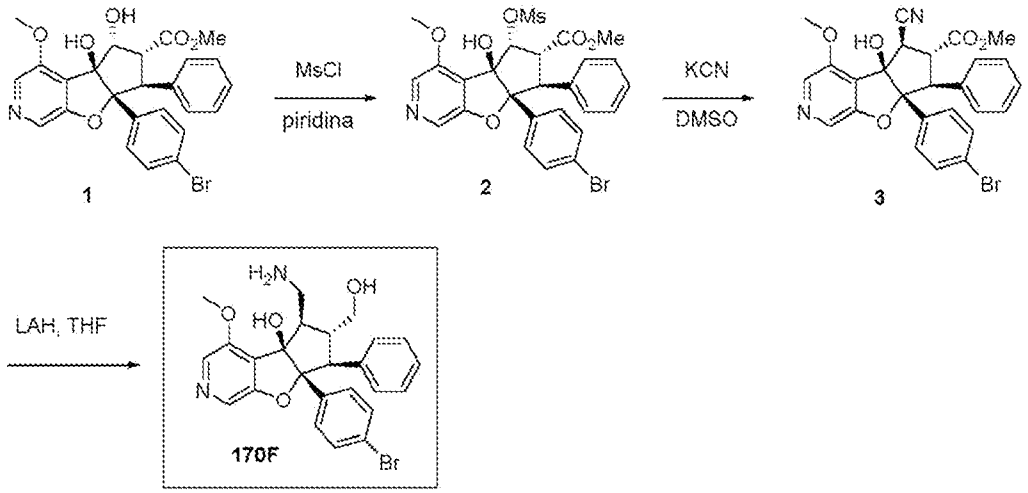
Síntesis de *rac*-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2(2aH)-ona (Comp. Nº 169F)

El material de partida ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**1**, 106 mg, 0.211 mmol) se disolvió en diclorometano (3.8 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0ºC. Se añadieron trietilamina (0.09 ml, 0.6 mmol) y 3-[cloro-(2-oxooxazolidin-3-il)fosforil]oxazolidin-2-ona (70 mg, 0.27 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. Después de 1 h 15 min se añadieron agua y salmuera, y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-30%) proporcionó 53.9 mg (0.111 mmol, 53%) de la *rac*-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2(2aH)-ona (Comp. Nº 169F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 484.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H).

Ejemplo 170

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 170F)





Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-((metilsulfonil)oxi)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**2**)

A una disolución de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**1**, 800 mg, 1.56 mmol) en piridina (15 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.14 ml, 1.8 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 24 h, se añadieron otros 0.03 ml (0.4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante otra 1 h. Después La reacción se inactivó con NH_4Cl(ac) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El producto bruto *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-((metilsulfonil)oxi)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**2**); MS (ESI) *m/z* 589.9 $[M+1]^+$; se secó con vacío durante la noche y después se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**3**)

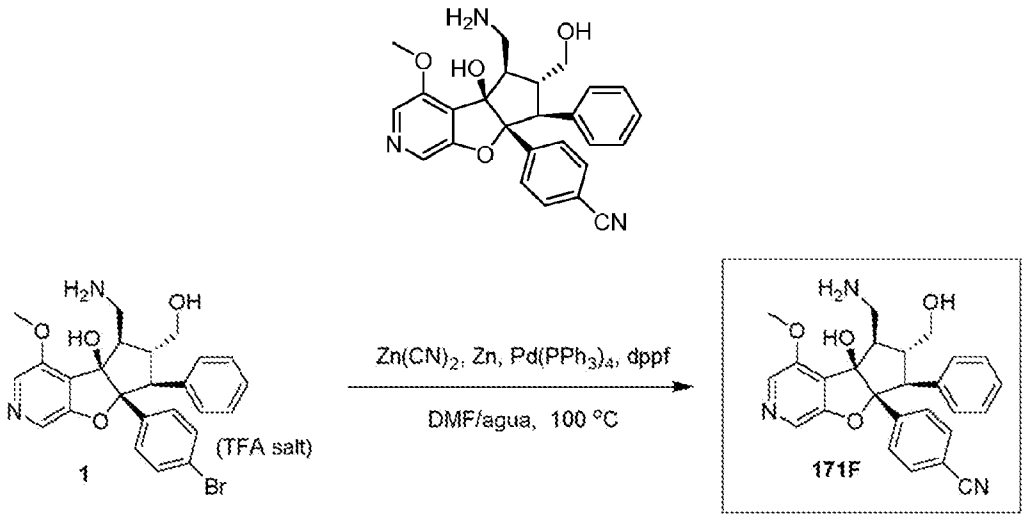
A una disolución de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-((metilsulfonil)oxi)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**2**, producto bruto de la etapa anterior) en DMSO (15 ml) se añadió cianuro de potasio (226 mg, 3.47 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de argón. Después de 6 h la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera dos veces, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna proporcionó 755 mg (1.45 mmol, 93% en 2 etapas) de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**3**); MS (ESI) *m/z* 521.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 170F)

A una disolución de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**3**, 40 mg, 0.077 mmol) en THF (0.8 ml) a 0ºC se añadió LAH (11.7 mg, 0.306 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 1 h se añadieron 0.05 ml de agua a 0ºC, seguido de 0.05 ml de NaOH (ac) al 12.5% y aprox. 150 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a t.a., después se filtró a través de Celite (se aclaró con diclorometano) y se concentró. El producto bruto (aprox. 34 mg, sólido blanco) se purificó por HPLC (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) para dar 32.5 mg (0.0532 mmol, 69%) de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 170F) como la sal de TFA; MS (ESI) *m/z* 497.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 5H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.90 (ancho, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 4.0 Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H).

Ejemplo 171

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 171F)

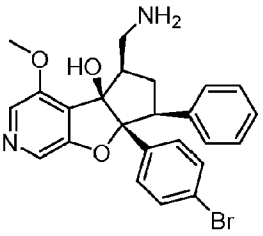


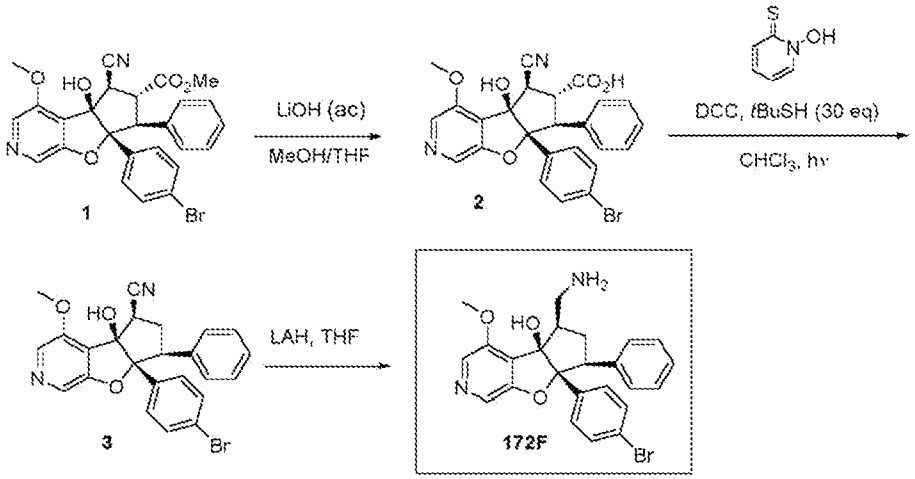
Síntesis de rac4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 171F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6, 7, 7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 91 mg, 0.18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.3 ml) y agua (0.33 ml). Se añadieron cianuro de zinc (90 mg, 0.77 mmol) y zinc (4.8 mg, 0.073 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (31 mg, 0.056 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24.1 mg, 0.0263 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 1.5 h. Después la mezcla se filtró (se aclaró con MeCN) y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 46.1 mg (0.0827 mmol), 45% de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 171F) como la sal de TFA (sólido blanco); MS (ESI) *m/z* 444.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (ancho, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.88 (ancho, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 11.4, 5.4, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 4.0, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H).

Ejemplo 172

Rac-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 172F)





Síntesis de ácido *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**2**)

Al *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**1**, 467 mg, 0.896 mmol) en metanol (4.5 ml) y THF (4.5 ml) a t.a. se añadió LiOH (ac) (2 M, 6.5 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC. Después de 40 min la mezcla se enfrió a t.a., se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (ac) (7 ml) y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico bruto (**2**) como un sólido naranja. Rendimiento: 457 mg; MS (ESI) *m/z* 507.2 $[M+1]^+$. El material bruto se purificó por LCMS y se usó sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo (**3**)

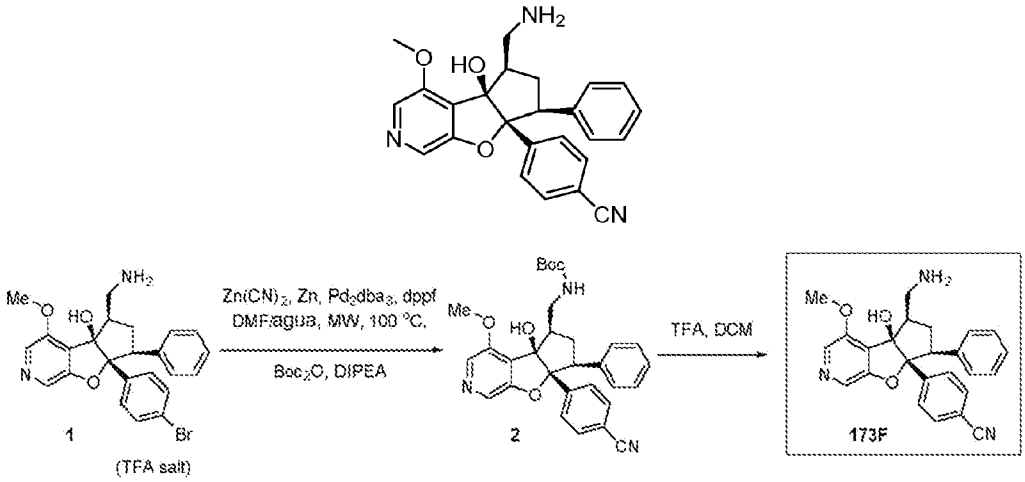
En un vial de 8 ml, se suspendieron el ácido *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico bruto (**2**, 100 mg) y 1-hidroxipiridina-2-tiona (37.3 mg, 0.294 mmol) en cloroformo (2.8 ml). Se añadió 2-metilpropano-2-tiol (0.67 ml, 0.56 g, 5.9 mmol), la mezcla se irradió (lámpara HDX XG-1026, bombilla halógena de 250 W), y se añadió gota a gota una disolución de DCC (46 mg, 0.22 mmol) en 2 ml de $CHCl_3$ en atmósfera de argón. La mezcla se irradió con agitación enérgica sin calentamiento externo adicional. Después de 10 min se observó la conversión completa. La mezcla se concentró y se secó a vacío. El producto bruto se combinó con el producto bruto de un experimento llevado a cabo de forma análoga usando 15 mg (0.030 mmol) de material de partida para fines de purificación. La purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) proporcionó 73 mg (0.16 mmol, 69%) de *rac*-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo (**3**) como una espuma blanca; MS (ESI) *m/z* 463.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 172F)

A una disolución de *rac*-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo (**3**, 73 mg, 0.16 mmol) en THF (1.6 ml) a 0ºC se añadió LAH (16.5 mg, 0.435 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 30 min se añadieron 0.05 ml de agua a 0ºC, seguido de 0.05 ml de NaOH (ac) al 12.5% y aprox. 100 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a t.a., después se filtró a través de Celite (se aclaró con diclorometano) y se concentró. La purificación del producto bruto por HPLC (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) proporcionó 61.4 mg (aprox. 93% puro por RMN ^1H, 0.0982 mmol, 62% de rendimiento) de *rac*-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 172F) como la sal de TFA. Se pudo obtener una muestra analíticamente pura por repurificación de 12 mg de este material por HPLC de fase inversa; MS (ESI) *m/z* 467.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (ancho, 3H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H).

Ejemplo 173

Rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 173F)



Síntesis de *rac*-(((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (**2**)

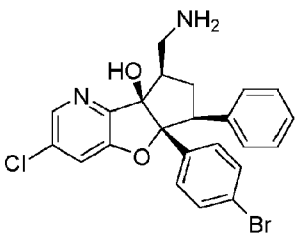
En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 35.6mg, 0.06000 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 ml) y agua (0.15 ml). Se añadieron cianuro de zinc (30 mg, 0.26 mmol) y zinc (2.1 mg, 0.032 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (10.5 mg, 0.0189 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (8.1 mg, 0.0088 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 1 h. Después la mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en diclorometano (0.6 ml), y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.06 ml, 0.3 mmol) y carbonato de *terc*-butoxicarbonilo y *terc*-butilo (22 mg, 0.10 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a t.a. Después de 1 h 45 min se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) proporcionó 13 mg (0.025 mmol, 41% en 2 etapas) de *rac*-(((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (**2**) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 514.4 $[M+1]^+$.

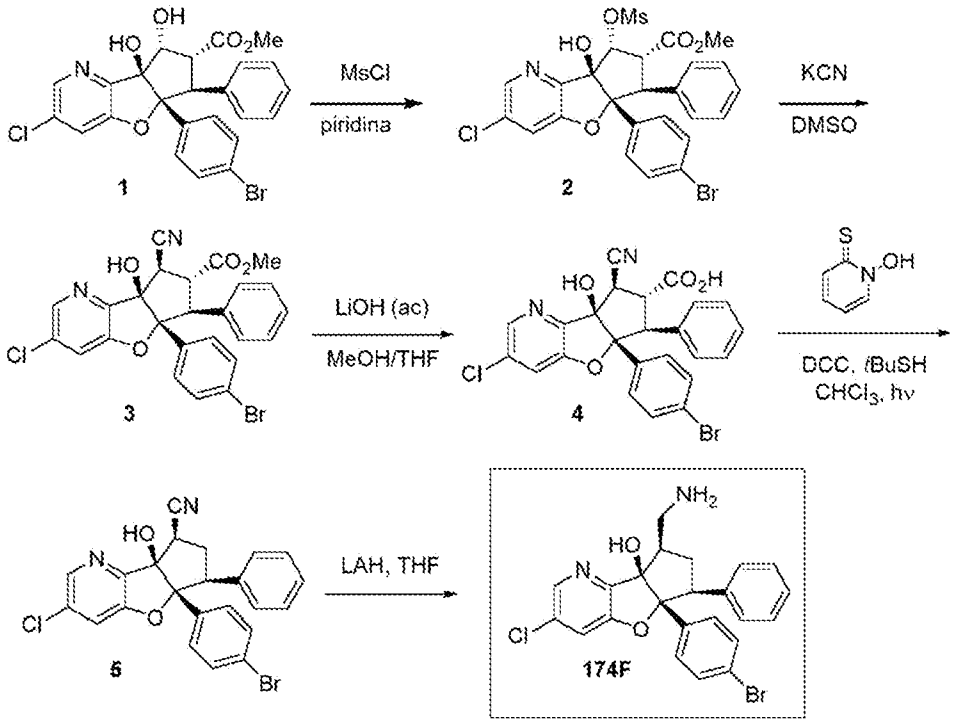
Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 173F)

A una disolución de *rac-N*-[[(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (**2**, 13 mg, 0.025 mmol) en diclorometano (0.8 ml) a t.a. se añadió ácido trifluoroacético (0.04 ml, 0.06 g, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 1.5 h se añadieron otros 0.04 ml (0.06 g, 0.5 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de otros 30 min se añadieron otros 0.02 ml (0.03 g, 0.3 mmol) de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó durante otros 45 min, después de lo cual la reacción se había completado considerado por LCMS. La mezcla se concentró, se recogió en MeCN y agua, se congeló y se liofilizó para dar 11.7 mg (0.0222 mmol, 87%) de la sal de TFA del *rac-4*-((4bR,5R, 7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 173F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 414.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (ancho, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H).

Ejemplo 174

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 174F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 800 mg, 1.55 mmol) en piridina (15 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.15 ml, 0.22 g, 1.9 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 23.5 h se añadieron otros 0.08 ml (0.1 g, 1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante otras 3.5 h. Se añadieron otros 0.1 ml (0.1 g, 1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la mezcla se agitó durante aprox. otra 1 h. Después la reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-50%) para dar 775 mg (1.30 mmol, 84%) de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**) como una espuma amarillenta; MS (ESI) *m/z* 594.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**, 775 mg, 1.30 mmol) en DMSO (13 ml) se añadió cianuro de potasio (189 mg, 2.90 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de argón. Después de agitar durante 16 h la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó salmuera (2 x), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-45%) proporcionó 469 mg (0.892 mmol, 68%) de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**) como una espuma amarillenta; MS (ESI) *m/z* 525.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**4**)

Al *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**, 460 mg, 0.875 mmol) en metanol (4.5 ml) y THF (4.5 ml) a t.a. se añadió LiOH (ac) (2 M, 6.3 ml, 12.6 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC. Después de 1 h la mezcla se enfrió a t.a. y se agitó durante otros 15 min, después se acidificó con ácido clorhídrico (ac) 2 M (7 ml) y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 417 mg (0.815 mmol, 93%) de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**4**); MS (ESI) *m/z* 511.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**5**)

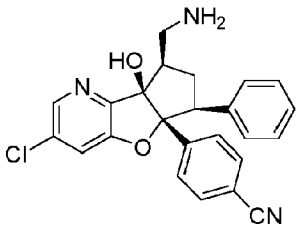
En un vial con tapa de rosca, se suspendieron el ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-Sa-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (**4,** 387 mg, 0.756 mmol) y 1-hidroxipiridina-2-tiona (144 mg, 1.13 mmol) en cloroformo (7.5 ml). Se añadió 2-metilpropano-2-tiol (2.1 ml, 0.168 g, 18.6 mmol), la mezcla se irradió y se añadió gota a gota DCC (175 mg, 0.848 mmol) en 1.5 ml de $CHCl_3$ en atmósfera de argón. La mezcla se irradió durante 15 min con agitación enérgica son calentamiento externo adicional. La mezcla después se concentró y se secó a vacío. La purificación por cromatografía en columna repetida (primera columna: SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-25%; segunda columna: SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-20%) proporcionó 136 mg (0.291 mmol, 38%) de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**5**) como una espuma blanquecina; MS (ESI) *m/z* 467.2 $[M+1]^+$.

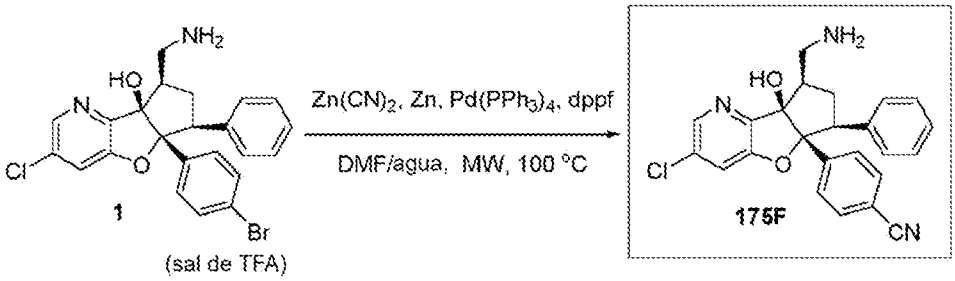
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 174F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**5**, 134.mg, 0.286 mmol) en THF (2.9 ml) a 0ºC se añadió LAH (27 mg, 0.72 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 30 min se añadieron 0.1 ml de agua a 0ºC, seguido de 0.1 ml de NaOH (ac) al 12.5% y aprox. 200 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a t.a., después se filtró a través de Celite (se aclaró con diclorometano) y se concentró. El producto bruto se recogió en 2 ml de diclorometano y se trató con ácido trifluoroacético (0.03 ml, 0.04 g, 0.4 mmol), después se concentró para dar 176 mg de la sal de TFA del (Comp. Nº 174F) bruta. Se usaron aprox. 96 mg de este material sin purificación para la derivatización adicional. El resto se purificó por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA), proporcionando 22 mg de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol puro (Comp. Nº 174F) como la sal de TFA como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 471.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (ancho, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.66 (dd, *J* = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H).

Ejemplo 175

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 175F)



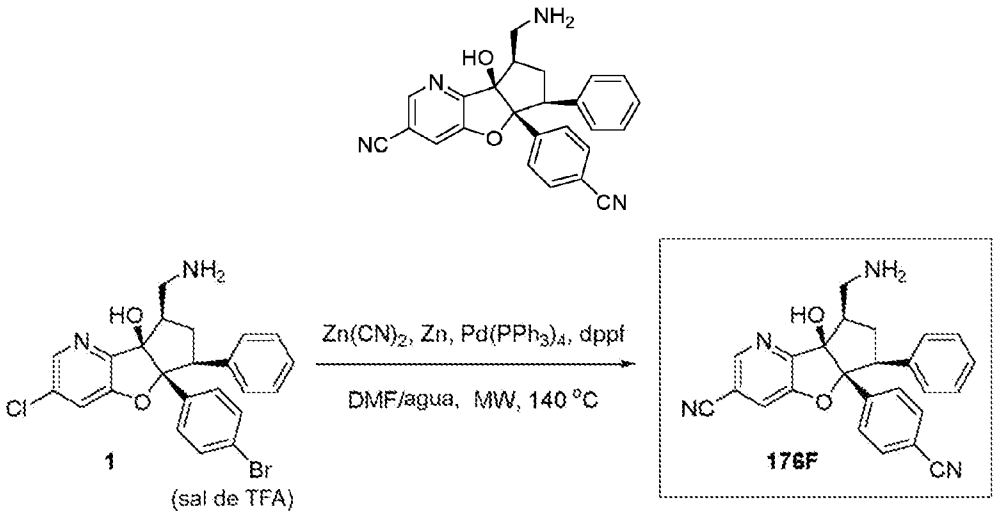


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 175F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 48 mg, 0.082 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (39 mg, 0.33 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (14.0 mg, 0.0253 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10.8 mg, 0.0118 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2.25 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18 MeCN/agua+0.1%TFA) para proporcionar 13.8 mg (32%) de la sal de TFA del *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 175F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 418.4 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (ancho, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.03 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H).

Ejemplo 176

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 176F)

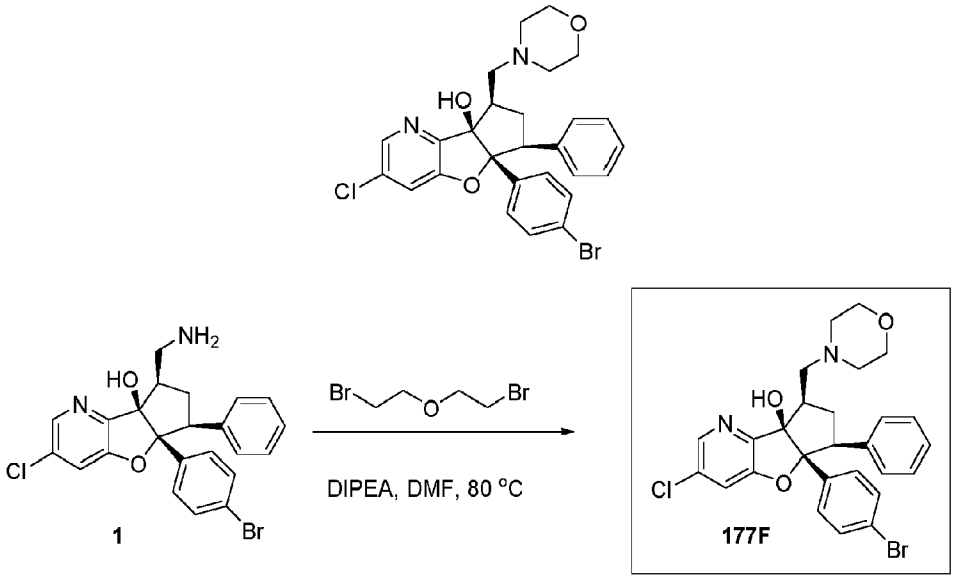


Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 176F)

En un vial de 0.5-2 ml de MW se disolvió el *rac*-(5aF,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (**1**, 48.mg, 0.08000 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (39 mg, 0.33 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (14.0 mg, 0.0253 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10.8 mg, 0.0118 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 140ºC durante 1 h. Después la mezcla se filtró, se diluyó con DMSO y MeCN, y se sometió directamente a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 3.6 mg (aprox. 90% puro por RMN ^{1}H, 8%) de la sal de TFA del *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 176F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 409.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (ancho, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.75 (dd, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.42 (ddd ancho, *J* = 13, 13, 13 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H).

Ejemplo 177

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 177F)

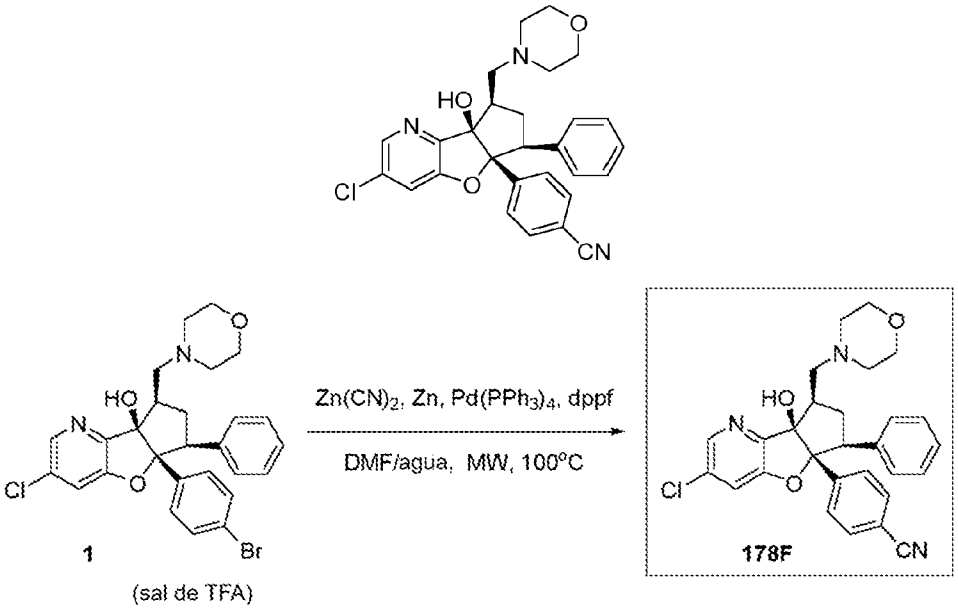


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 177F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (**1**, 49 mg, 0.10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.06 ml, 0.04 g, 0.3 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (15 ml, 28 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó a 80ºC. Después de 1.5 h se añadieron otros 5 ul de bis(bromoetil)éter (9 mg, 0.04 mmol) a t.a., y se continuó agitando a 80ºC durante otros 30 min. Después la mezcla se enfrió a 0ºC, se diluyó con agua y se trató con ácido trifluoroacético (0.04 ml, 0.06 g, 0.5 mmol). La mezcla después se diluyó con MeCN y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 28.6 mg (42%) de *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Comp. Nº 177F) como su sal de TFA, sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 541.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.33 (ancho, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.07 (m, 5H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.84-3.28 (m, 8H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H).

Ejemplo 178

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 178F)

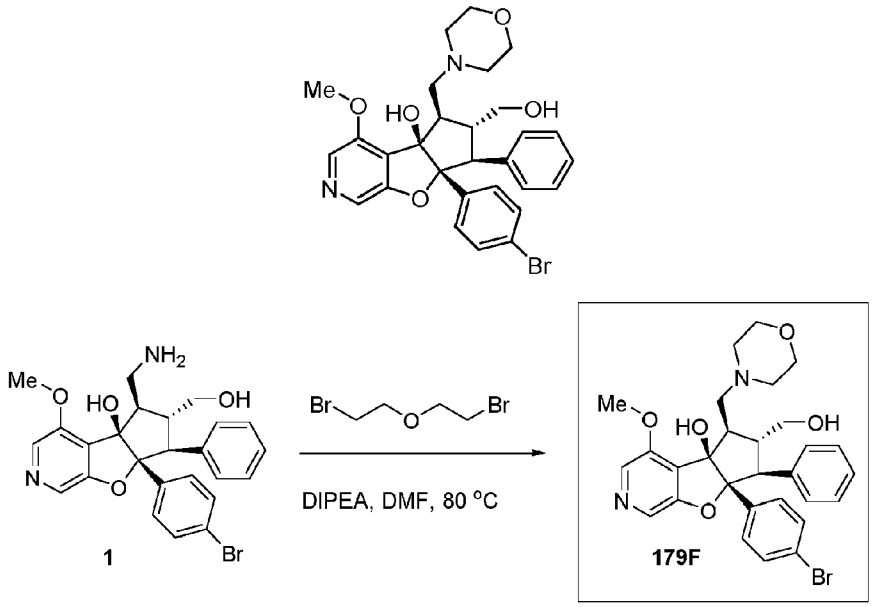


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 178F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (**1**, 24 mg, 0.037 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) y agua (0.05 ml). Se añadieron cianuro de zinc (18.8 mg, 0.160 mmol) y zinc (1.3 mg, 0.020 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (6.3 mg, 0.011 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4.8 mg, 0.0053 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. Después la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 10.6 mg (0.0176 mmol, 48%) de *rac*-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 178F) como sal de TFA, sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 488.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.41 (ancho, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 H, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.85-3.42 (m, 7H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H).

Ejemplo 179

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 179F)

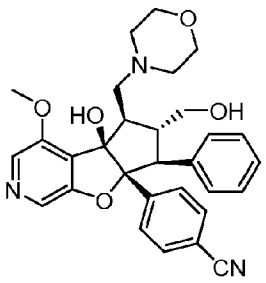


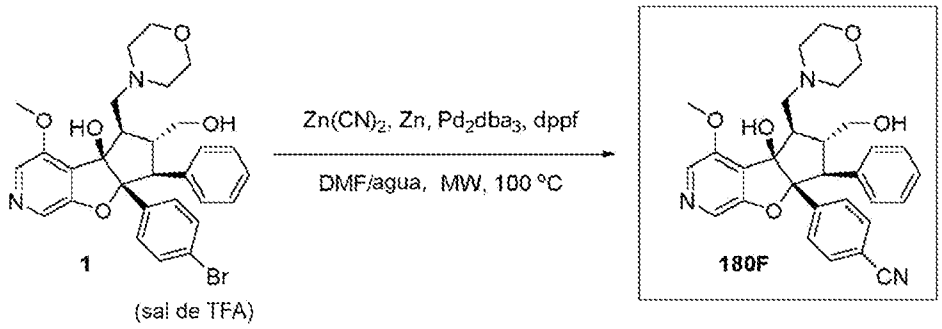
Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfo-linometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 179F)

A una disolución del *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol bruto (**1**, 53.mg, 0.11000 mmol) en tolueno (0.5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.2 ml) a t.a. se añadieron bicarbonato sódico (21 mg, 0.25 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (15 ul, 28 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó a 50ºC. Después de 1 h se observó la formación parcial de producto y la mezcla se calentó a 70ºC. Después de otra 1 h la mezcla se calentó a 90ºC. Después de otras 2 h a esta temperatura la mezcla se dejó enfriar a t.a., después la reacción se inactivó con $NaHCO_3$(ac). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x); y las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material se recogió en DMSO/MeCN/agua para purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 7.9 mg (0.012 mmol, 11%) de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfo-linometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 179F) como su sal de TFA, sólido blanco; MS (ESI) m/z 567.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.95 (ancho, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 5H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.82-3.11 (m, 11H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3.09 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H).

Ejemplo 180

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F)



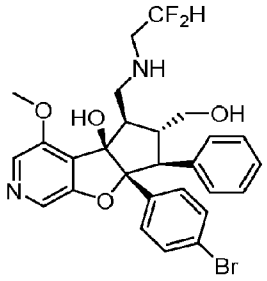


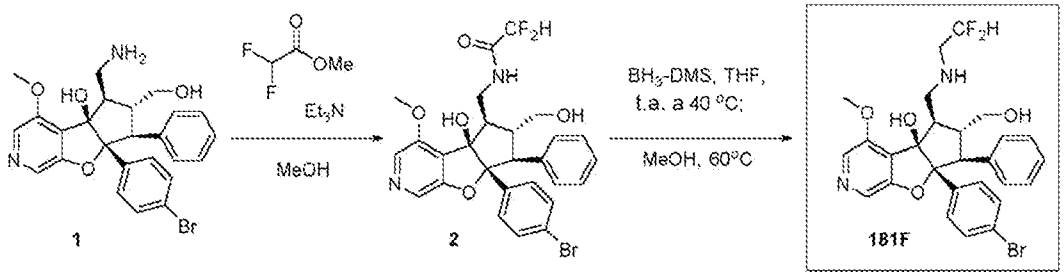
Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 26 mg, 0.038 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.6 ml) y agua (0.06 ml). Se añadieron cianuro de zinc (20 mg, 0.17 mmol) y zinc (1.5 mg, 0.023 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (6.9 mg, 0.012 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5.2 mg, 0.0057 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 1.5 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 6.1 mg (0.0097 mmol, 25%), de la sal de TFA del *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F) como un sólido blanco higroscópico; MS (ESI) *m/z* 514.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.02 (ancho, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d ancho, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.83-3.11 (m, 11H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3.15 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H).

Ejemplo 181

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 181F)





Síntesis de *rac*-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (**2**)

A una disolución del *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol bruto (**1,** 40 mg, 0.080 mmol) en metanol (0.8 ml) a t.a. se añadieron trietilamina (24 ml, 17 mg, 0.17 mmol) y 2,2-difluoroacetato de metilo (0.2 ml, 0.3 g, 2 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 30 min la mezcla se concentró a vacío. El producto *rac*-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida bruto (**2**) (MS (ESI) *m/z* 575.1 $[M+1]^+$) se usó sin purificación adicional.

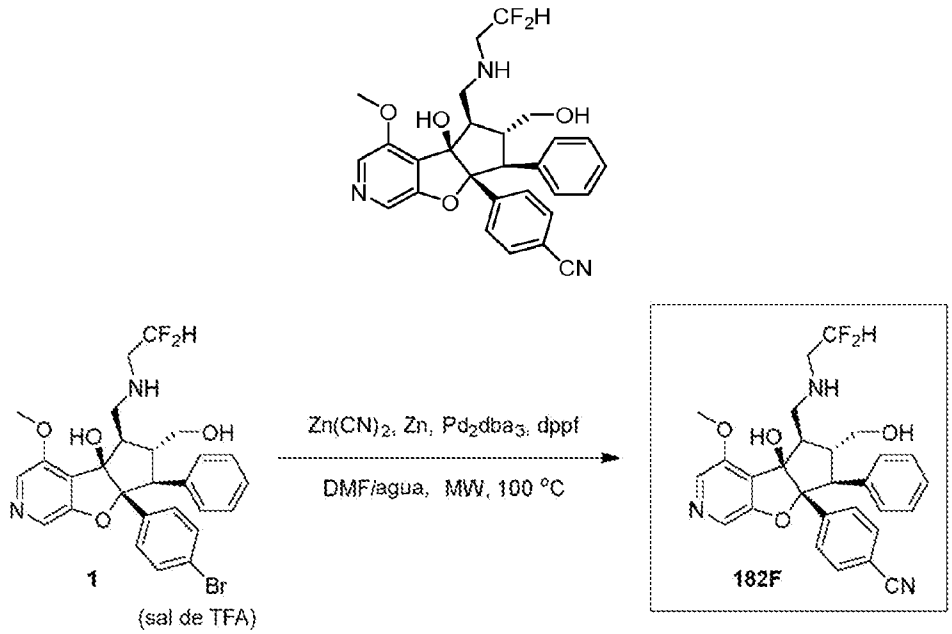
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-

fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta-[4,5]-furo-[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 181F)

A una disolución de la *rac*-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida bruta (**2,** 12 mg, 0.021 mmol) en THF (0.4 ml) a 0ºC se añadió complejo de BH_3-DMS en THF (0.07 ml, 0.14 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 45 min, después a t.a. Después de 2 h de tiempo de reacción total se calentó a 40ºC y se agitó durante otras 7 h, después durante la noche a t.a. Se añadieron 0.4 ml de MeOH y la mezcla se agitó a 60ºC durante 3.5 h, después a 70ºC durante 30 min. Después la mezcla se concentró, se volvió a disolver en MeCN/DMSO/agua + unas gotas de TFA y se purificó por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 4.7 mg (0.0070 mmol, 33%) de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta-[4,5]-furo-[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 181F) como su sal de TFA como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 561.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.56 (ancho, 1H), 8.48 (ancho, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 5H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.57 (tt, *J* = 53.8, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.57 (ancho, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86-3.48 (m, 4H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H).

Ejemplo 182

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 182F)

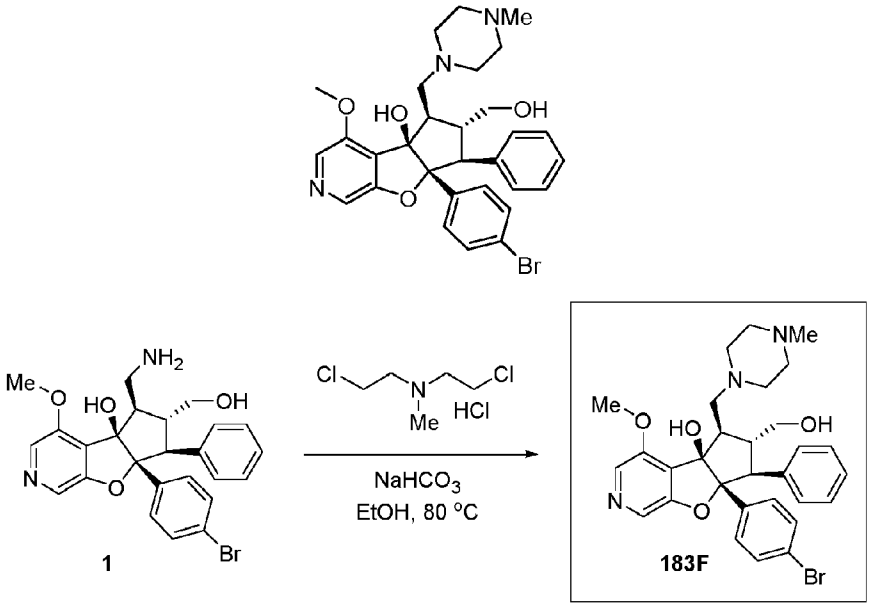


Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 182F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(4bR,5R,6F,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 65 mg, 0.096 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.9 ml) y agua (0.09 ml). Se añadieron cianuro de zinc (51 mg, 0.43 mmol) y zinc (3.1 mg, 0.047 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (16 mg, 0.029 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (13 mg, 0.014 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18 MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 31 mg (93% puro, 48%) de la sal de TAF del *rac*-4-((4bR,5F,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo) (Comp. Nº 182F) como un sólido blanco. Este material era 93% puro por RMN ^1H (la impureza principal parecía ser el producto de desbromación reductora, es decir H en lugar de CN en la posición 4'). Una parte de este material se volvió a someter a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar material de 95% de pureza; MS (ESI) *m/z* 508.4 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.58 (ancho, 1H), 8.55 (ancho, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d ancho, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.57 (tt, *J* = 53.6, 3.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.64 (ancho, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00-3.70 (m, 3H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H).

Ejemplo 183

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 183F)

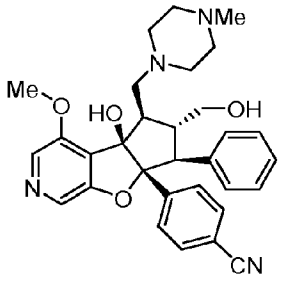


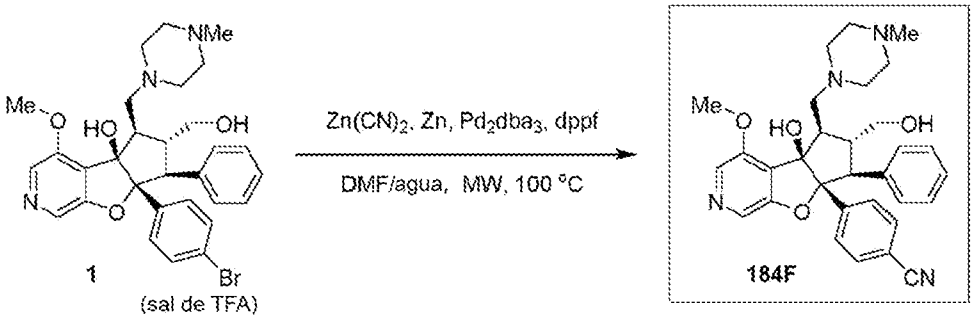
Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 183F)

A una disolución de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 103 mg, 0.207 mmol) en etanol (0.7 ml) a t.a. se añadieron bicarbonato sódico (97.5 mg, 1.16 mmol) e hidrocloruro de mecloretamina (46 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 80ºC. Después de 1 h la mezcla se concentró a aproximadamente un tercio de su volumen original, se trató con 5 ml agua, se enfrió a 0ºC, y se acidificó con ácido trifluoroacético (0.14 ml, 0.21 g, 1.8 mmol), después se diluyó con MeCN/agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 41.3 mg (0.0595 mmol, 29%) de la sal de TFA del *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 183F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 580.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d ancho, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.84 (ancho, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (d ancho, *J* = 11 Hz, 1H), 3.20 (bdd, *J* = 11, 6 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H) [El resto de los protones aparecían como señales muy anchas, parcialmente ocultas por el pico del agua, en el intervalo de 4.1-2.6 pm].

Ejemplo 184

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 184F)



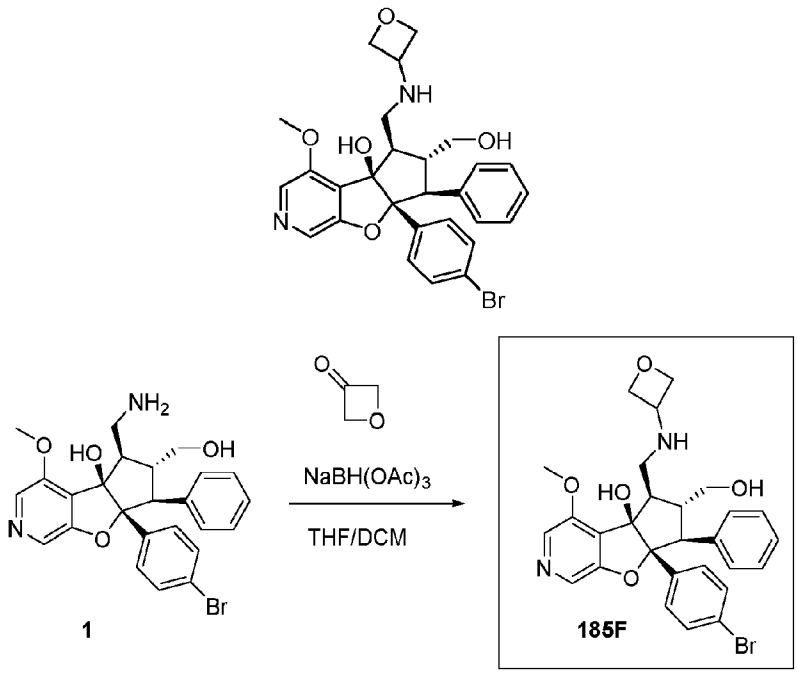


Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 184F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 36.6 mg, 0.0527 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.9 ml) y agua (0.09 ml). Se añadieron cianuro de zinc (29 mg, 0.25 mmol) y zinc (1.4 mg, 0.021 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (8.8 mg, 0.016 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7.2 mg, 0.0079 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 14.5 mg (0.0226 mol, 43de la sal de TFA del *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 184F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 527.4 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d ancho, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.83 (s, 3H) [El resto de los protones aparecían como señales muy anchas en los intervalos de 6.4-4.1 ppm y 3.83-2.77 ppm (parcialmente ocultas por el pico del agua)].

Ejemplo 185

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 185F)



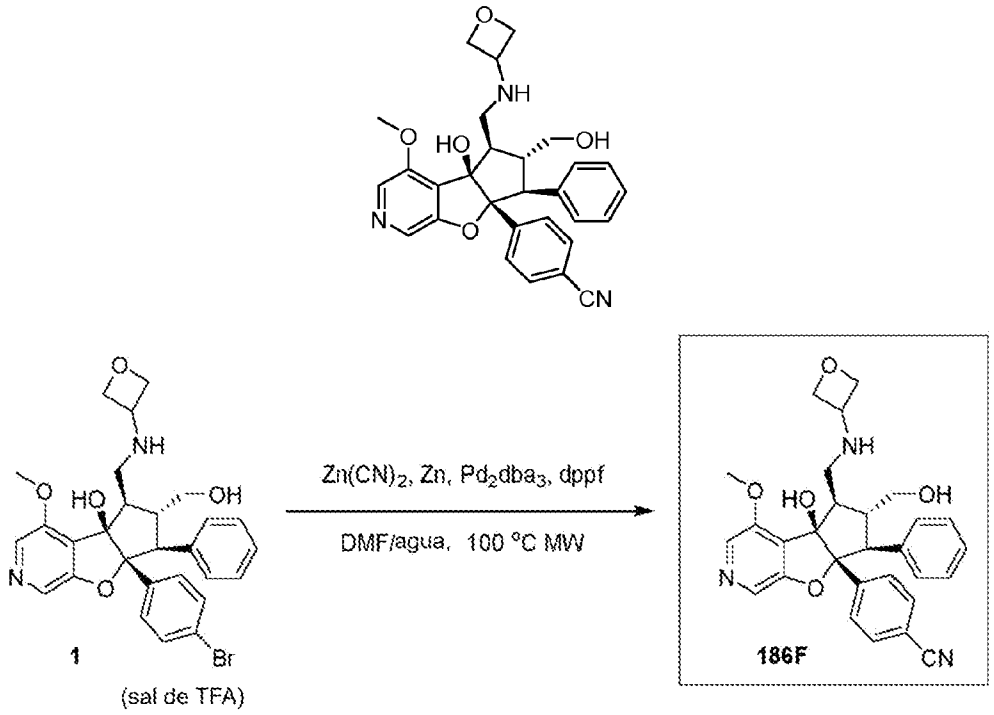
Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 185F)

A una suspensión de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 50 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se añadieron oxetan-3-ona (7.0 ml, 8.6 mg, 0.12 mmol), ácido acético (1.2 ml, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares

(aprox. 60 mg). Después de 5 min se añadió THF (1 ml) por razones de solubilidad, y la mezcla se agitó durante otros 25 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (89 mg, 0.42 mmol) (STAB). Después de 15 min se añadieron otros 0.03 ml (0.04 g, 0.6 mmol) de 3-oxetanona. 2 h después de la adición de STAB se observó la conversión prácticamente completa por LCMS. La reacción se inactivó por adición de $NaHCO_3$(ac) y salmuera y se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) proporcionó 32.8 mg (0.049 mmol, 49%) de la sal de TFA del *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 185F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 553.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.33 (ancho, 1H), 8.67 (ancho, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.12 (ancho, 1H), 4.82-4.76 (m, 3H), 4.67 (dd, *J* = 7.6, 5.8, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H).

Ejemplo 186

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Comp. Nº 186F)

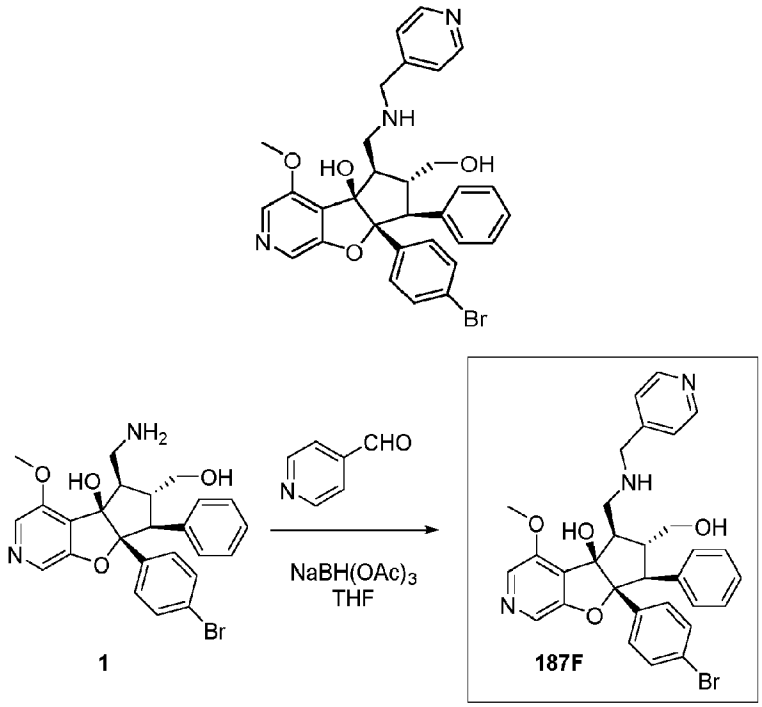


Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Comp. Nº 186F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 25 mg, 0.037 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (20.5 mg, 0.175 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (6 mg, 0.01 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5 mg, 0.01 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para dar 11.3 mg (0.0184 mmol, 49%) de la sal de TFA del *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Comp. Nº 186F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 500.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.45 (ancho, 1H), 8.83 (ancho, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.17 (ancho, 1H), 4.86-4.76 (m, 3H), 4.69 (dd, *J* = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.22 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H).

Ejemplo 187

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 187F)

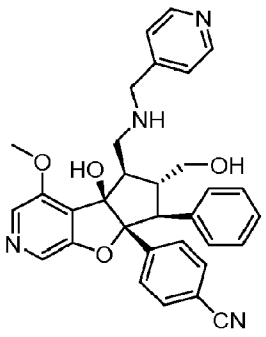


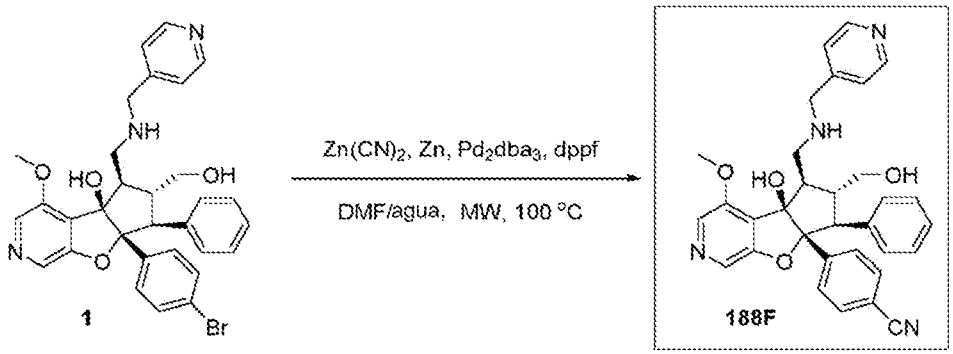
Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 187F)

A una disolución de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 ml) se añadieron piridina-4-carbaldehído (13 ml, 15 mg, 0.14 mmol), ácido acético (1.2 ml, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aprox. 80 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0.40 mmol). Después de 1 h la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (ac) y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recogió en MeCN/DMSO/agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 52.6 mg (0.0749 mmol, 74%) de la sal de TFA del *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 187F) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 588.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) d 9.29 (ancho, 1H), 8.76-8.73 (m, 2H), 8.72 (ancho, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.04 (m, 5H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.49 (ancho, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H).

Ejemplo 188

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 188F)



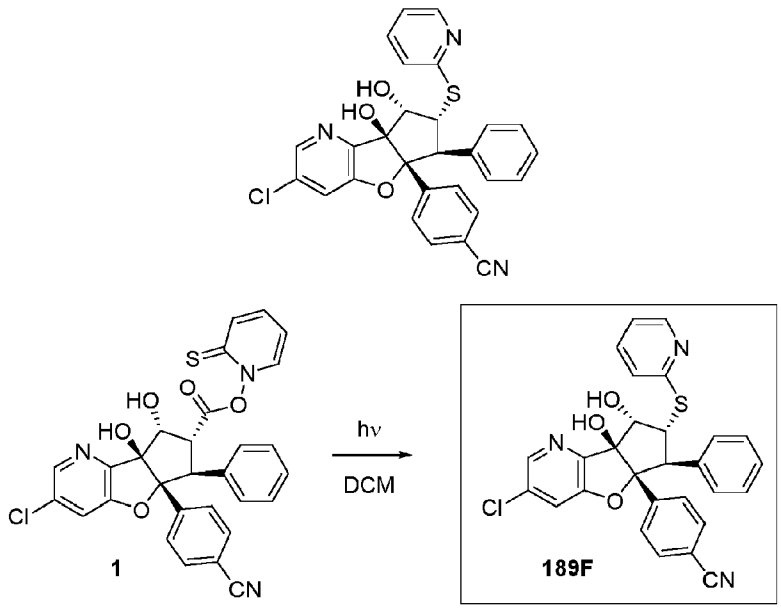


Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 188F)

En un vial de 0.5-2 ml de microondas se disolvió el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 39.7 mg, 0.0565 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (32 mg, 0.27 mmol) y zinc (1.5 mg, 0.023 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (9.4 mg, 0.017 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7.5 mg, 0.0082 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar el *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 188F). Rendimiento: 11.3 mg (0.0174 mmol, 31%); MS (ESI) *m/z* 535.3 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.31 (ancho, 1H), 8.80 (ancho, 1H), 8.75-8.73 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.58 (ancho, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 11.0, 6.7 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H).

Ejemplo 189

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 189F)



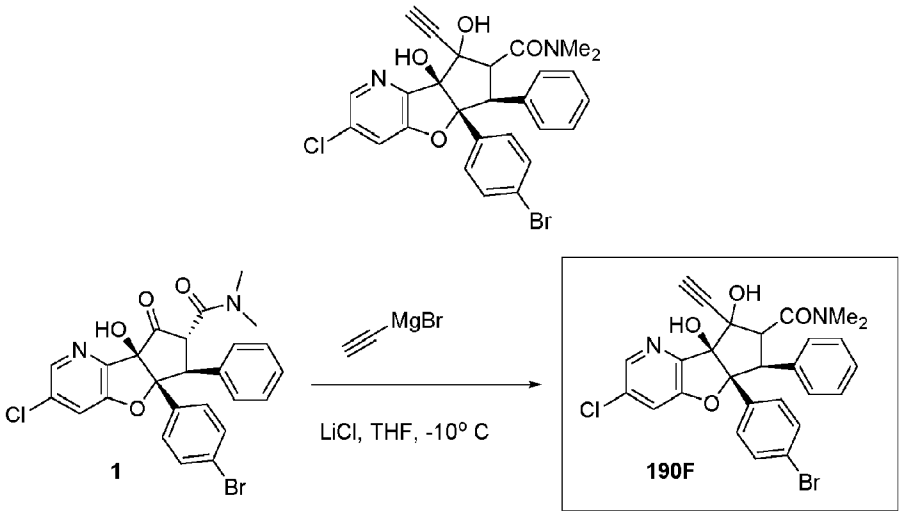
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 189F)

El *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato de 2-tioxopiridin-1(2H)-ilo (**1**, 34 mg, 0.060 mmol) se disolvió en diclorometano (1.8 ml) en un vial de microondas. El vial se selló y después se irradió con lámpara halógena de 250 vatios y la lámpara y el vial se envolvieron en una lámina de papel de aluminio. Después de agitar en condiciones de irradiación durante la noche, todos los disolvente se habían evaporado. El análisis por LCMS de este residuo indicaba

que el producto de tiopiridina era el componente mayoritario, Este residuo se purificó por RP HPLC para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 189F). Rendimiento: 17.9 mg, 57%; MS (ESI) *m/z* 514.2 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.53 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H). 7/52 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 5H), 5.45 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.37 (d, 1H).

Ejemplo 190

Rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 190F)

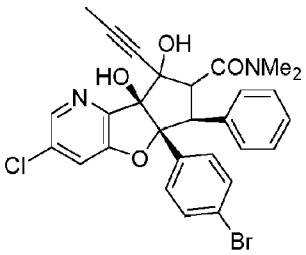


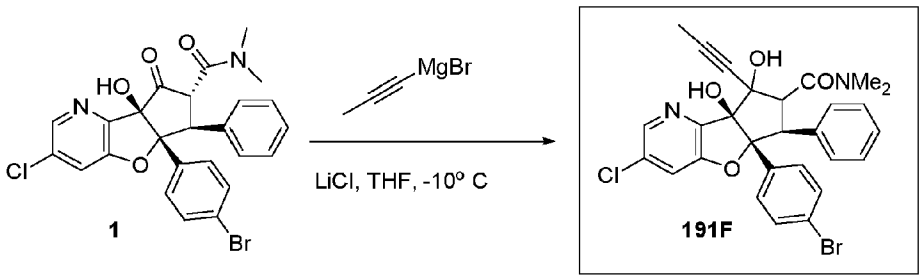
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 190F)

La *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**1,** 40.8 mg, 0.080 mmol) y cloruro de litio (26 mg, 0.62 mmol) secado con llama se disolvieron en THF (1 ml) en un vial secado con llama. La mezcla se enfrió a -10ºC y se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (0.97 ml 0.48 mmol). La reacción se controló por LCMS. Después de 1 h el producto deseado constituía un componente principal de la mezcla de reacción. La reacción se inactivó después de 1 h a -10ºC con disolución sat. de NH_4Cl, se añadió EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc x2. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. La mezcla se purificó por RP-HPLC para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 190F). Rendimiento: 33%; MS (ESI) *m/z* 553.3, 555.3 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 7.44 (s ancho, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H)), 7.09 -7.03 (m, 5H), , 2H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.86 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.73 (s, 1H).

Ejemplo 191

Rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 191F)



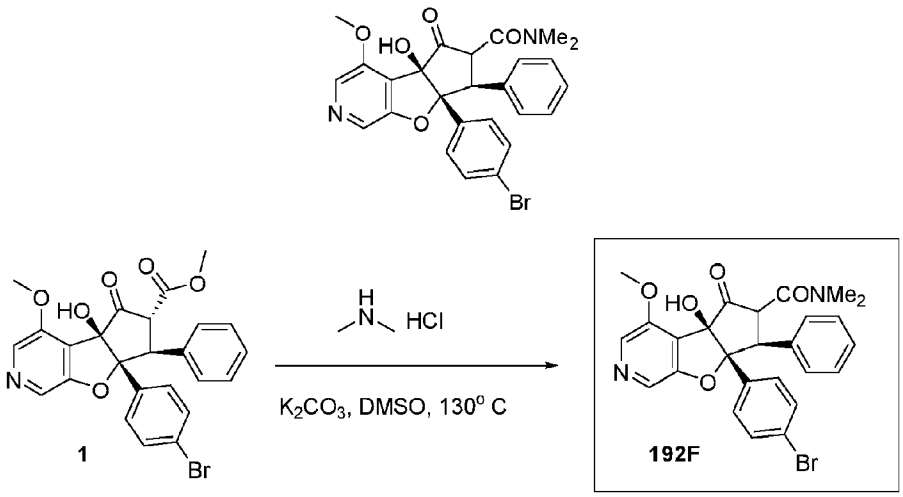


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 191F)

A la *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (**1,** 39 mg, 0.060 mmol) y cloruro de litio secado con llama (21.3 mg, 0.5 mmol) en THF (1 ml) a -10ºC, se añadió gota a gota bromuro de 1-propinilmagnesio (0.78 ml, 0.39 mmol). Después de 1 h el producto deseado constituía un componente principal de la mezcla de reacción. La reacción se inactivó después de 1 h a -10ºC con disolución sat. de NH_4Cl, se añadió EtOAc, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con more EtOAc x2. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. La mezcla se purificó por RP-HPLC para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 191F) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 567.1, 569.1 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 4H), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Ejemplo 192

Rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 192F)

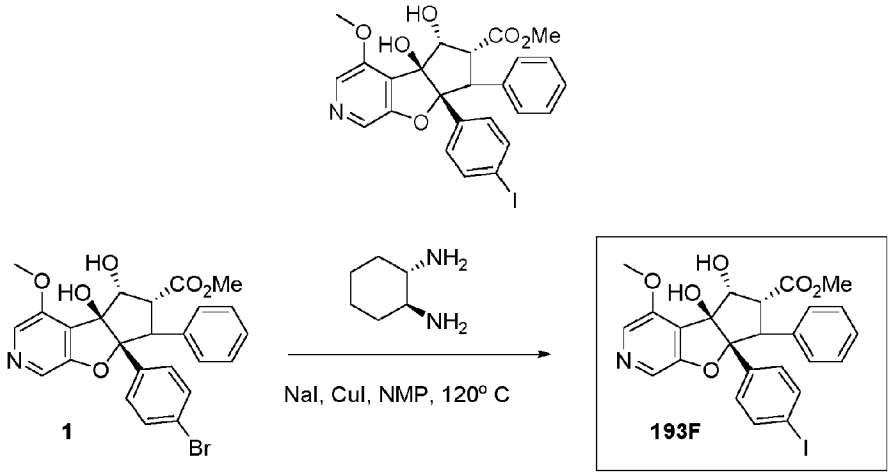


Síntesis de *rac*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 192F)

El *rac*-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (1, 250 mg, 0.49 mmol) y carbonato de potasio (1.596 g, 4.9 mmol) se pusieron en un vial y después se añadió DMSO (5 ml). Se añadió la sal de hidrocloruro de dimetilamina (0.04 ml) 1.47 mmol) a la disolución y la mezcla se calentó a 130ºC. Después de 5 h el análisis por LCMS indicaba el consumo completo de la material de partida. El matraz se enfrió a t.a. y la disolución se disolvió en EtOAc y disolución ac. sat. de NH_4Cl. Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con EtOAc x3; el material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. La purificación por cromatografía ultrarrápida automática (eluyendo dos veces con diclorometano y MeOH) condujo al aislamiento del producto con buena pureza. Después se purificó una pequeña porción por RP-HPLC semipreparativa para proporcionar la *rac*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 192F) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 523.1, 525.1 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 5H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 193

Rac-(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-iodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 193F)

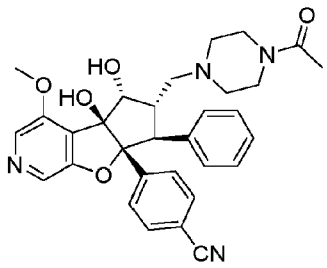


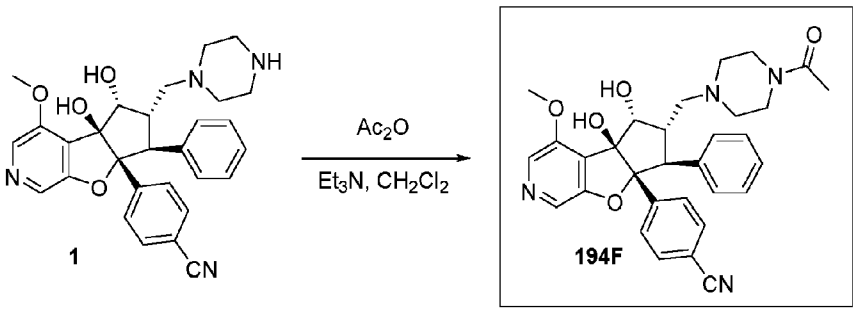
Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-iodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 193F)

La ciclohexano-1,2-diamina (11.mg, 0.10000 mmol) se puso en un vial con NMP (1 ml). Se añadieron yoduro de sodio (52.66 mg, 0.35 mmol) y *rac*-(4bS,5R,6R,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**1**, 90 mg, 0.18000 mmol), seguido de yoduro de cobre(I) (10.04 mg, 0.05000 mmol). La mezcla se desgasificó por burbujeo con un balón de argón durante 10 min. El vial se selló y se calentó a 120ºC. La reacción se controló por LCMS. Después de calentar durante 23 h la reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con 10 ml de diclorometano y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó en rotavapor y después el residuo se recogió en EtOAc. Se añadió disolución ac. saturada de NH_4Cl, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc x3. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. Con el fin de eliminar cualquier cobre residual, el residuo se recogió en EtOAc. Se añadieron agua y 1 ml de NH_3 3 M en dioxano y la capa acuosa se extrajo con EtOAc x3. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El material bruto se purificó en RP-HPLC semipreparativa para proporcionar el *rac*-(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-iodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (Comp. Nº 193F) como un sólido blanco. Rendimiento 43%; MS (ESI) *m/z* 560.2 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.21 (s, 1H).

Ejemplo 194

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 194F)



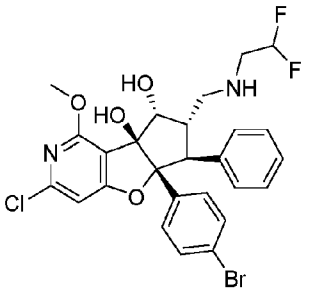


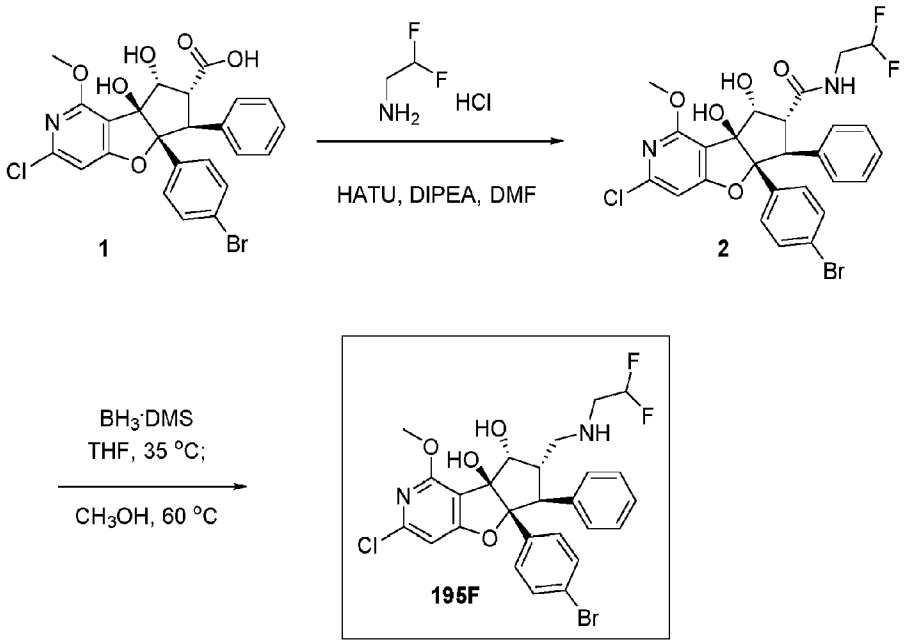
Síntesis de *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 194F)

El *Rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (**1,** 25 mg, 0.05 mmol) se disolvió en diclorometano (0.5 ml) en un vial de microondas. Después se añadió trietilamina (0.03 ml, 0.2 ml), seguido de anhídrido acético (0.01 ml, 0.06 mmol). El vial se selló y se agitó a t.a. El análisis por LCMS a los 30 min indicaba la conversión completa del producto. La mezcla de reacción se vertió sobre disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano x3, el material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El material bruto se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 194F) como un sólido blanco esponjoso después de liofilización. Rendimiento 59%; MS (ESI) *m/z* 494.0, 496.0 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 28, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 3H), 5.90 (s ancho, 1H), 5.45 (s ancho, 1H), 4.72 (s ancho, 1H), 4.44 (s ancho, 1H), 3.98 (s ancho, 1H), 3.89 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2 H), 3.29 (m, 1H), 3.07 - 2.9 (m, 3H), 2.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

Ejemplo 195

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 195F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**)

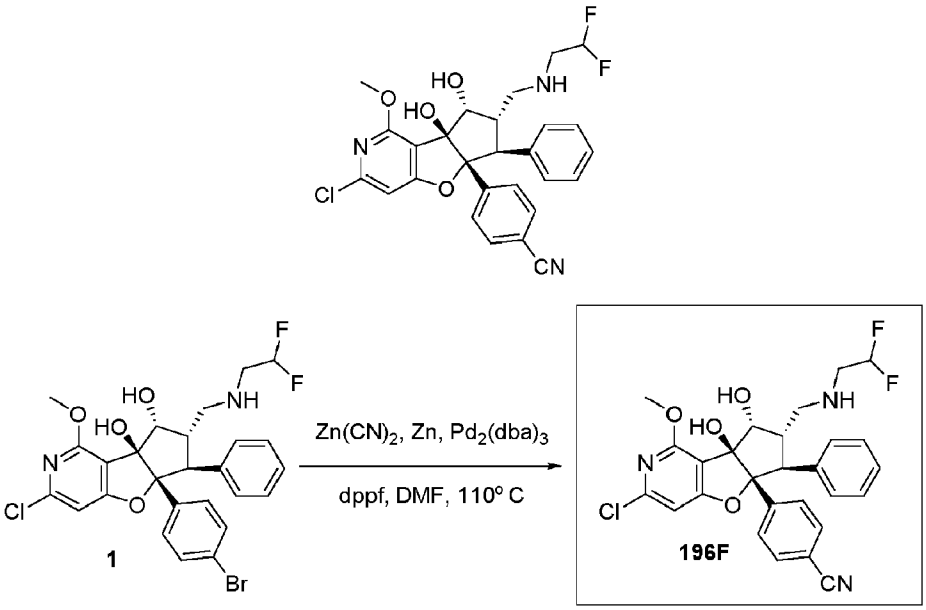
El ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1,** 80 mg, 0.15 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 ml en un vial en atmósfera de argón. Se añadió HATU (60 mg, 0.16 mmol) Después de 30 min se añadió DIPEA (0.08 ml, 0.45 mmol) con pipeta automática y la disolución se agitó a t.a. 45 min, después se añadió sal de hidrocloruro de la 2,2-difluoroetilamina (0.45 mmol) en una porción. El análisis por LCMS a las 3 h aparecía con >90% de conversión de producto. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc:Hexanos al 90% y se lavó con agua 3x, después salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida automática para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**) como un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z* 593.2, 595.2 (M+H).

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 195F)

La *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2,** 96 mg, 1.6 mmol) se agitó en THF (3 ml) en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.15 ml, 1.59 mmol) y posteriormente se unió un refrigerante de reflujo y se calentó a 35ºC. En el análisis por LCMS de una parte alícuota a las 5 horas parecía que casi todo el material de partida se había consumido, por lo que la reacción se inactivó muy lentamente con 2 ml de MeOH. Después se calentó a 60ºC durante 3 h, después se enfrió a t.a. durante la noche (14 h) y después se calentó 6 h adicionales a 60ºC momento en el que en el análisis por LCMS aparecía la conversión completa al producto. El disolvente se evaporó en rotavapor y se llevó a cabo la purificación con columna de intercambio iónico phenomonex: la columna se humedeció con agua, después el residuo bruto se cargó como una disolución en DMSO/MeCN. La columna se lavó 2x cada una con agua, MeCN y metanol, y el producto se eluyó con una disolución de MeOH:diclorometano:NH4OH 75:20:5 (la columna se lavó con esta disolución x3. Estos lavados combinados se evaporaron en rotavapor y el producto *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 195F) se aisló con alta pureza como un sólido blanco. Rendimiento: 82.6 mg, 82% (en 2 etapas); MS (ESI) *m/z* 581.2, 583.1 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.15 (m, 3H), 7.11 - 6.90 (m, 10H), 6.84 (s, 1H), 5.93 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.63 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.05 (dd, *J* = 14.0, 10.1 Hz, 0H), 2.83 (t, *J* = 16.1 Hz, 3H), 2.63 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.20 (s, 1H).

Ejemplo 196

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F)

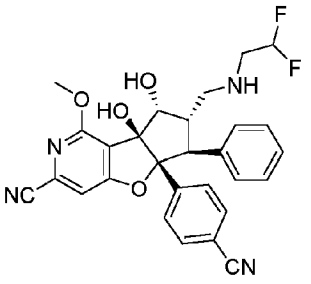


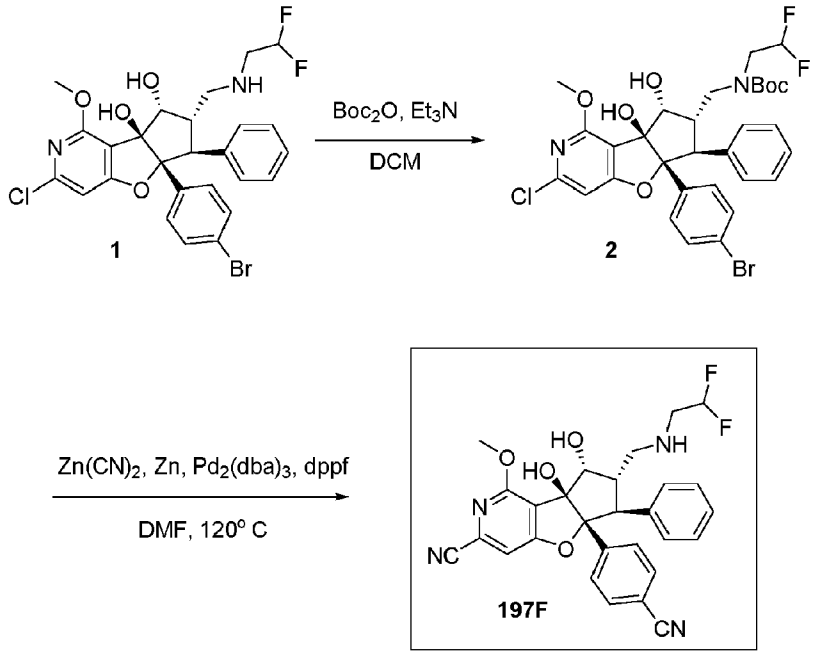
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 27 mg, 0.046 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.60 ml) y agua (0.060 ml) y la disolución se burbujeó con argón durante 10 minutos. Se añadieron cianuro de zinc (33 mg, 0.278 mmol), zinc (3.0 mg, 0.0464 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3.3 mg, 0.0037 mmol), y dppf (4.1 mg 0.0074 mmol) y la mezcla se calentó a 110ºC durante 2 horas, momento en el que el análisis por LCMS mostraba conversión modesta al producto. La mezcla se enfrió inmediatamente a t.a., se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento 10%; LCMS (ESI) *m/z* 528.2, 530.3 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.37 (t, *J* = 48Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.55 (s ancho, 1H), 3.12 (s ancho, 1H), 2.94 (s ancho, 1H), 2.81 (s ancho, 1H).

Ejemplo 197

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F)





Síntesis de rac-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metil)(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo (**2**)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1,** 20.2 mg, 0.029 mmol, 1 eq.) se agitó en diclorometano (0.6 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.7 ml). Se añadió trietilamina (0.012 ml, 0.085 mmol), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (10.0 mg, 0.0458 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 40 y posteriormente se calentó a 35ºC durante 8 h, momento en el que se observó el consumo completo del material de partida por LCMS. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar el *rac*-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metil)(2,2-difluoroetil)carbamato terc-butilo (**2**) como un residuo blanco que se llevó a la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z* 681.3, 683.4 (M+H)

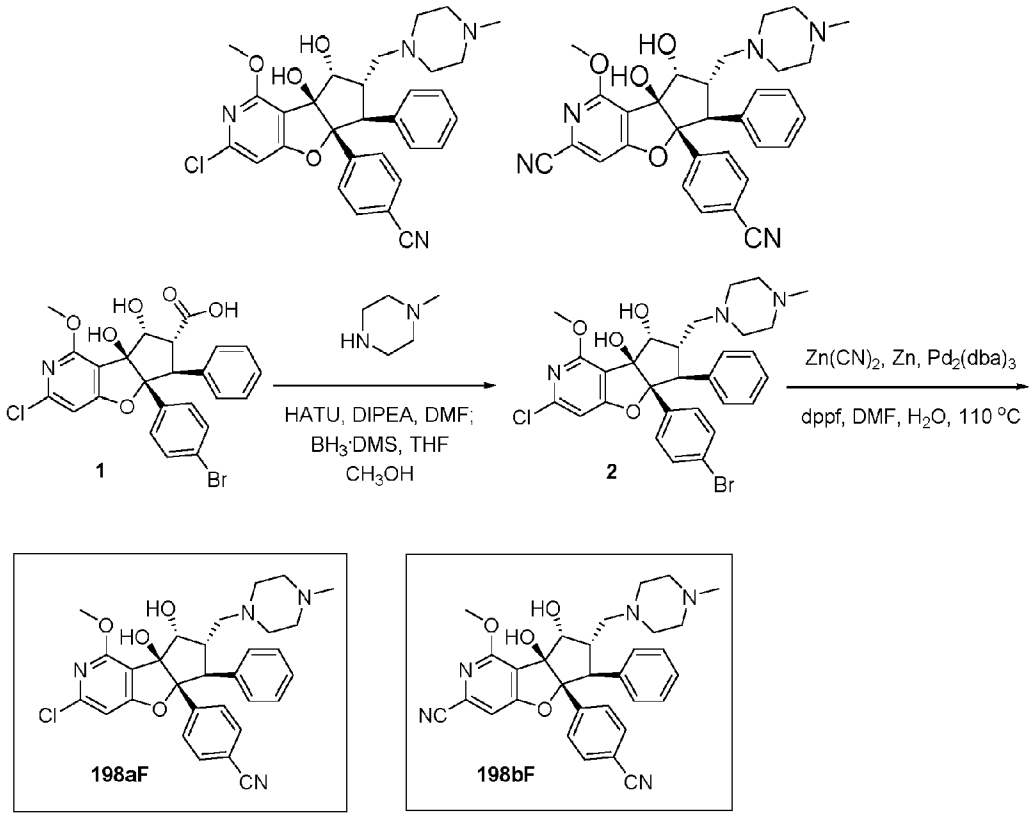
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F)

El *rac*-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metil)(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo (**2,** 21 mg, 0.03000 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) y agua (0.070 ml). Se añadieron zinc en polvo (2.0 mg), cianuro de zinc (23.5 mg, 0.2006 mmol) tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1.7 mg, 0.00185 mmol), y dppf (2.05 mg, 0.0037 mmol) y la mezcla se burbujeó con argón durante 5 min. El vial se selló y después se calentó a 120ºC durante 40 min y después se enfrió a t.a. Conversión rápida por LCMS al producto y compuesto monciano (aprox. producto:monociano 9:1 después de 20 min). Después de 40 minutos la mezcla de reacción se diluyó con 2.5 ml de diclorometano y se filtró con filtro de jeringa. Se añadió TFA (0.03 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después a 40ºC durante 18 h. La reacción se enfrió a t.a. y se pasó por una columna de intercambio iónico, eluyendo con agua, MeCN, y MeOH, (3x cada uno) y después el producto se separó de la columna por lavado con una disolución de MeOH:diclorometano:NH_4OH 75:20:5. El material se purificó más por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F). Rendimiento: 25%; LCMS (ESI) *m/z* 519.3 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 4H), 6.38, t, *J* = 52 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.64-3.54 (s ancho, 3H), 3.50-3.21 (s ancho, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.84 (s ancho, 1H).

Ejemplo 198

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 198aF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 198bF)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**2**)

El ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2.8 ml) en atmósfera de argón. Se añadió HATU (124 mg, 0.33 mmol) en una porción y 2 minutos más tarde se añadió gota a gota base de Hunig (0.08 mmol, 0.45 mmol). Después de 20 min por LCMS (tomado en MeOH) aparecía el consumo completo de (**1**). Se añadió 1-metilpiperizina (0.1 ml, 0.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó otros 40 min, momento en el que por LCMS se mostraba la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua, se diluyó con EtOAc/hexanos al 90%, y el material orgánico se lavó con agua adicional 3x. Después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un sólido de suficiente pureza para la siguiente etapa.

La amida intermedia se disolvió en THF (3 ml) y se añadió gota a gota una disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.151 ml, 1.59 mmol) y la mezcla posteriormente se calentó a 35ºC con refrigerante de reflujo. El LCMS de una parte alícuota a las 5 h aparecía como que se había consumido todo el material de partida, por lo que la reacción se inactivó muy lentamente con 2 ml de metanol. Después se calentó a 60ºC durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (14 h) y después se calentó 6 h adicionales a 60ºC momento en el que por LCMS aparecía la conversión completa al producto. El disolvente se evaporó en rotavapor y la purificación se llevó a cabo en columna de intercambio iónico phenomonex: la columna se humedeció con agua, después el residuo bruto se cargó como una disolución en DMSO/MeCN. La columna se lavó 2x cada uno con agua, MeCN y metanol, y el producto se eluyó con una disolución de MeOH:diclorometano:NH_4OH 75:20:5 (la columna se lavó con esta disolución x3. Estos lavados combinados se evaporaron en rotavapor y el producto se aisló con alta pureza.

Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 198aF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 198bF)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**2,** 28 mg, 0.046 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.80 ml) y agua (0.080 ml) y la disolución se burbujeó con argón durante 10 minutos. Se añadieron cianuro de zinc (35 mg, 0.30 mol), zinc en polvo (3 mg, 0.047 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2.6 mg, 0.003 mmol), y dppf (3 mg, 0.005 mmol) y la mezcla se calentó a 110ºC durante 30 minutos, momento en el que el análisis por LCMS indicaba la conversión a una mezcla de material de partida, compuestos mono- y bis-cianados. La mezcla se enfrió inmediatamente a t.a., se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó por RP-HPLC para proporcionar los productos

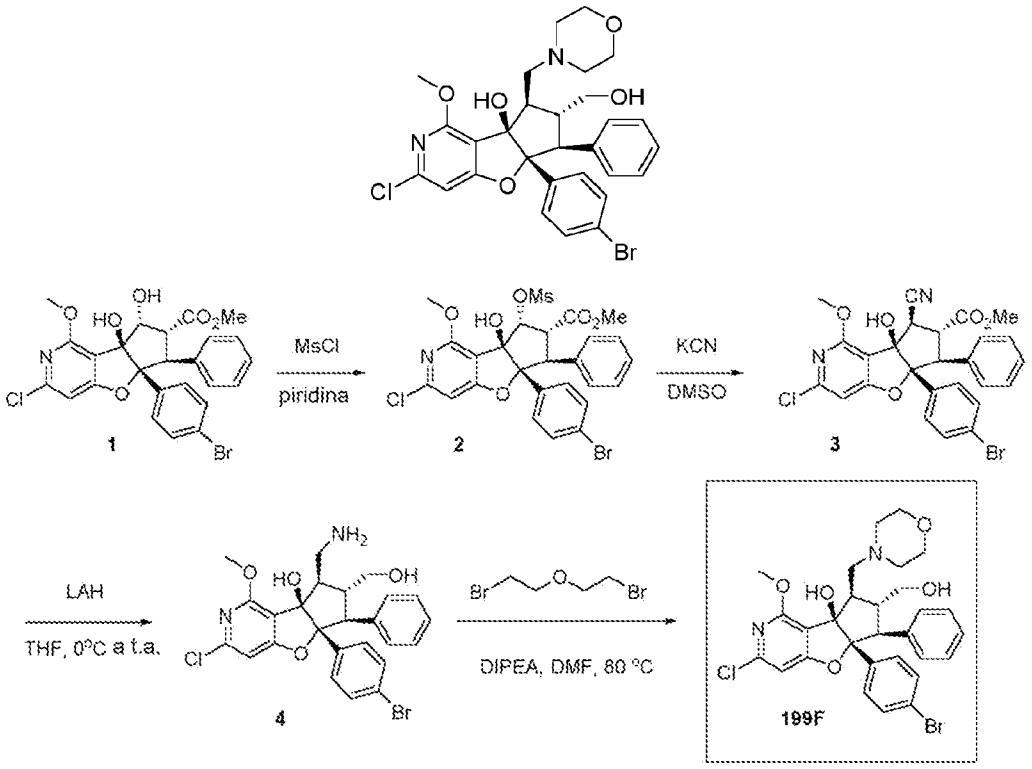
tanto mono- como bis-cianado como un sólido blancos. Rendimiento combinado 11%

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-Cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo: Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5 µ], Fase móvil: CO_2/MeOH/TEA (60:40:0.2)], Pico 1 (1.56 g), R_t = 2.833 min, ee: 99.92%, $[\alpha]_D$ +47.1° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 547.24[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400M Hz, DMSO-d_6) 7.49 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.14 (s ancho, 1H), 4.42 (d, *J* = 3.72 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.04 Hz, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 9.92 Hz, 1H); Pico-2 (Comp. Nº 198aF, 1.55 g), R_t = 3.83 min, ee: 99.36%, $[\alpha]_D$ -29.2° (c 0.30, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 547.24[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.49 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.15 (s ancho, 1H), 4.43 (s ancho, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.12, Hz, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 9.92 Hz, 1H).

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 198bF): MS (ESI) *m/z* 538.7 (M+H) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 5H) 5.81 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.96 (s ancho, 5H), 2.77 (s ancho, 3H).

Ejemplo 199

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Comp. Nº 199F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-d]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 20 mg, 0.037 mmol) en piridina (0.40 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (4 ml, 6 mg, 0.05 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Después de 18 h se añadieron otros 2 ml (3 mg, 0.03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, seguido de otros 3 ml (4 mg, 0.04 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. Después de 2 días de tiempo de reacción total, la reacción se inactivó con NH_4Cl(ac) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**2**). El producto bruto [MS (ESI) *m/z* 624.2 [M+1]$^+$] se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**2,** 22.9 mg, 0.0367 mmol) en DMSO (0.50 ml) se añadió cianuro de potasio (5.3 mg, 0.082 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de argón. Después de 17 h la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/hexano al 0-35%) proporcionó el producto deseado *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**) como una espuma blanca. Rendimiento: 15.9 mg (0.0286 mmol, 77% en 2 etapas); MS (ESI) *m/z* 555.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**4**)

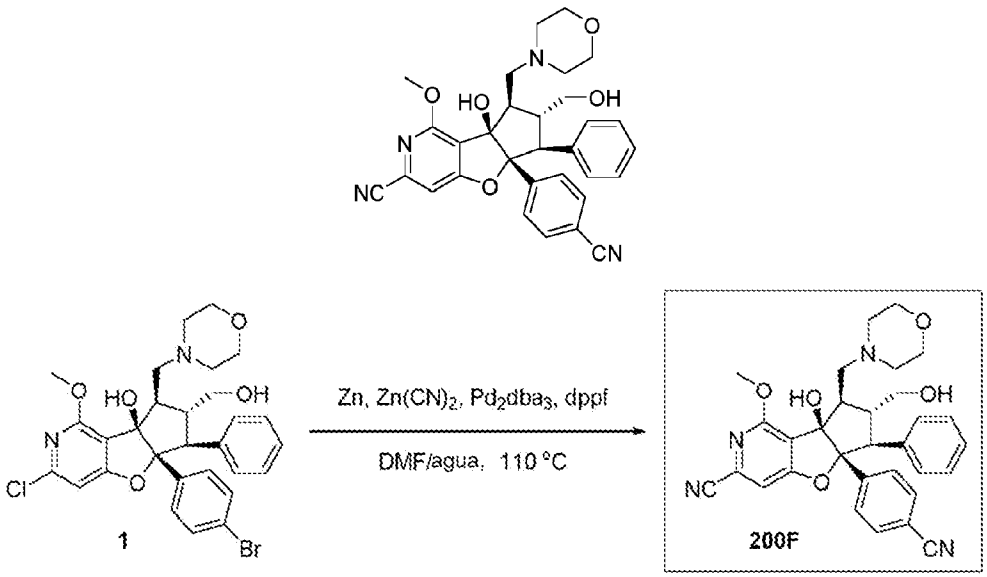
A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**3**, 15.9 mg, 0.0286 mmol) en THF (0.50 ml) a 0ºC se añadió hidruro de litio y aluminio (4.3 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 45 min se añadieron 0.02 ml de agua a 0ºC, seguido de 0.02 ml de NaOH (ac) al 12.5% y aprox. 50 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a t.a., después se filtró (se aclaró con THF y diclorometano) y se concentró para dar 15.8 mg del aminoalcohol bruto deseado *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**4**) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 531.2 $[M+1]^+$. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Comp. Nº 199F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol bruto (**4**, 15.8 mg) en *N,N*-dimetilformamida (0.50 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (18 ml, 13 mg, 0.10 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (4.5 ml, 8.3 mg, 0.036 mmol) y la mezcla se agitó a 80ºC. Después de 1 h 45 min y 2.5 h se añadieron otros 1.5 ml (2.8 mg, 0.012 mmol) de bis(bromoetil)éter, y se continuó agitando a 80ºC. Después de 3.75 h de tiempo de reacción total la mezcla se dejó enfriar a t.a., después se diluyó con MeCN/DMSO/agua y se acidificó con ácido trifluoroacético (20 ml, 30 mg, 0.26 mmol). La mezcla así obtenida se sometió a purificación por HPLC repetida (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar el producto deseado *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Comp. Nº 199F) como su sal de TFA. Rendimiento: 2.5 mg (0.0035 mmol, 12% en 2 etapas), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 601.4 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (ancho, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16-7.06 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.82-6.74 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.21-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90-3.19 (m, 12H; parcialmente oculto por el pico del agua), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H).

Ejemplo 200

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 200F)

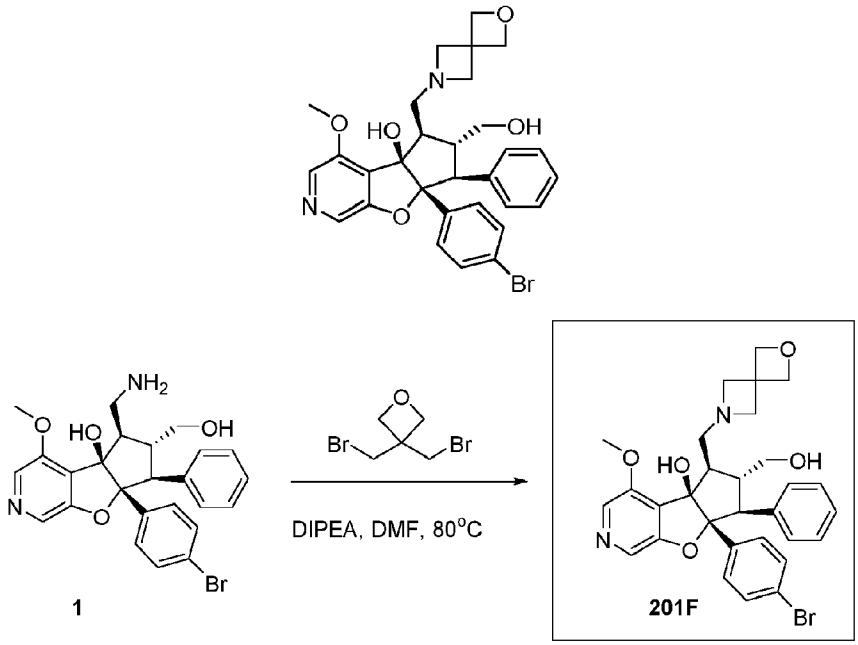


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 200F)

En un vial, el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**1**, 29.4 mg, 0.0411 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml) y agua (0.04 ml), y se añadieron zinc (0.8 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (24.5 mg, 0.209 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Después se añadieron dppf (6.8 mg, 0.012 mmol) y Pd_2dba_3 (5.6 mg, 0.0062 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló y se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, y se filtró de nuevo. El filtrado y el precipitado se sometieron por separado a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para proporcionar la sal de TFA del producto deseado *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 200F) como un sólido blanco. Rendimiento: 7.0 mg, 26%; MS (ESI) *m/z* 539.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (ancho, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d ancho, 2H), 7.36 (ancho, 2H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.82□6.75 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.23-4.02 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.79-3.24 (m, 11H; parcialmente oculto por el pico del agua), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H).

Ejemplo 201

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 201F)

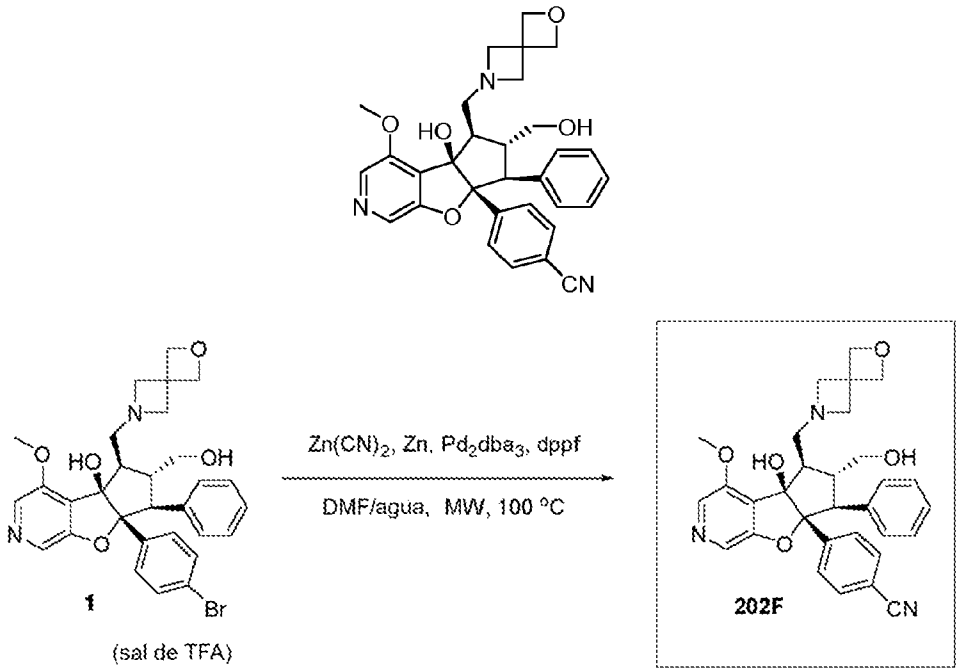


Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 201F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-7-(hidroxil-metil)-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8a-ol (**1**, 51 mg, 0.10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.60 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.060 ml, 45 mg, 0.34 mmol) y 3,3-bis(bromometil)oxetano (17 □L, 32 mg, 0.13 mmol) en 0.2 ml de *N,N*-dimetilformamida y la mezcla se agitó a 80ºC. Después de 3 h se añadieron otros 6 µl (0.01 g, 0.05 mmol) de bis(bromoetil)oxetano. Después de otra 1 h se añadieron otros 3 µl (6 mg, 0.02 mmol) de bis(bromoetil)oxetano. Después de otros 30 min la mezcla se dejó enfriar a t.a., después se diluyó con MeCN/agua y se acidificó con ácido trifluoroacético (0.08 ml, 0.1 g, 1 mmol). La purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) proporcionó la sal de TFA del *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 201F) como un sólido blanco. Rendimiento: 31.8 mg, 45%; MS (ESI) *m/z* 579.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (ancho, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 5H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (ancho, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.61-4.50 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H). 4.07 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.4 Hz, 5.1 Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H).

Ejemplo 202

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 202F)

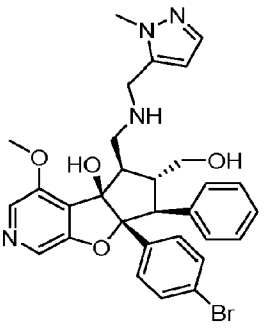


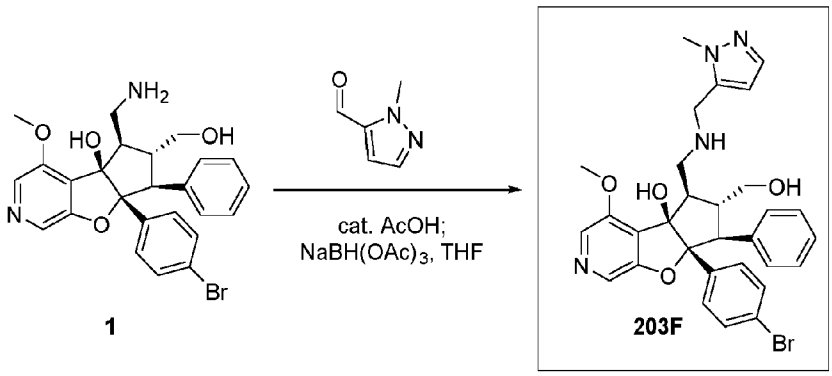
Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 202F)

En un vial de microondas el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1,** 24.5 mg, 0.0353 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (21 mg, 0.18 mmol) y zinc (0.9 mg, 0.01 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (5.7 mg, 0.010 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4.7 mg, 0.0052 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua+0.1% de TFA) para proporcionar el compuesto *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 202F) como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 7.4 mg, 33%, sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 526.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (ancho, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.20 (ancho, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.42 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H).

Ejemplo 203

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 203F)



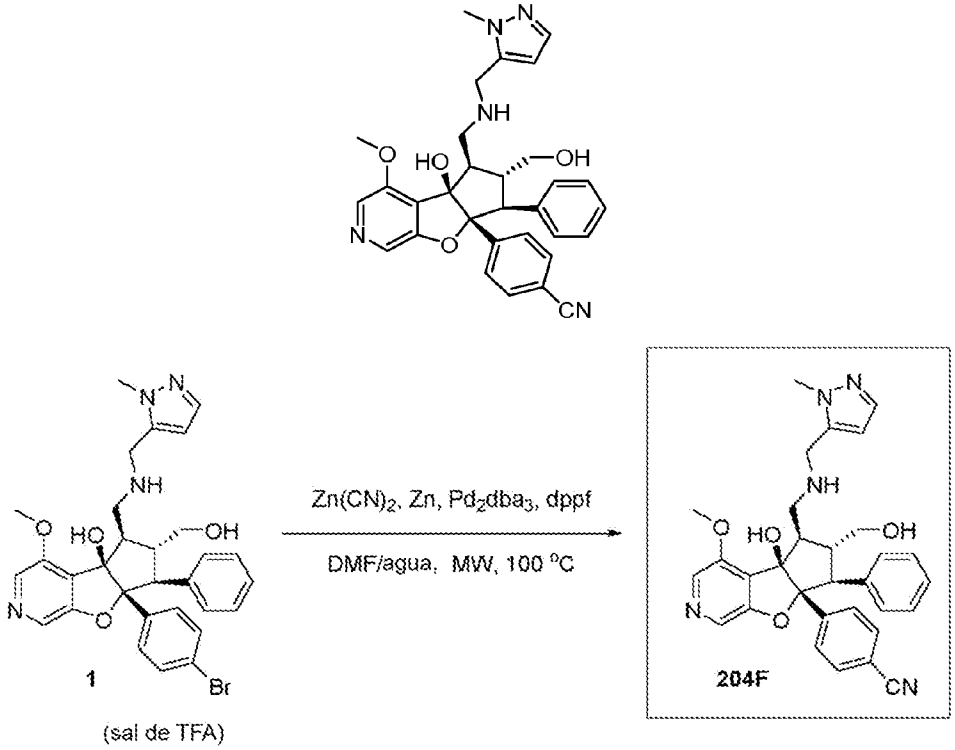


Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 203F)

A una disolución de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 ml) se añadieron 2-metilpirazol-3-carbaldehído (12 µl, 13 mg, 0.12 mmol), ácido acético (1.2 µl, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aprox. 80 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0.40 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron otros 3 µl (3 mg, 0.03 mmol) de 2-metilpirazol-3-carbaldehído. Después de otros 30 min la reacción se inactivó con $NaHCO_3$(ac), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recogió en MeCN/DMSO/agua. Y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/H_2O+0.1% de TFA) para proporcionar el producto *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 203F) como su sal de TFA. Rendimiento: 40.5 mg (0.0574 mmol, 57%), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 591.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (ancho, 1H), 8.52 (ancho, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14-7.08 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.52 (ancho, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H).

Ejemplo 204

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 204F)

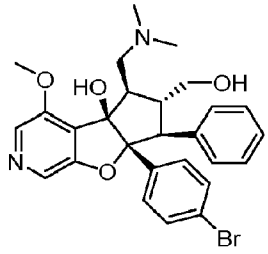


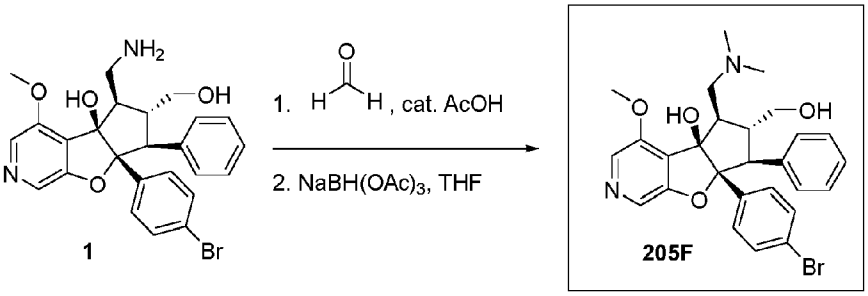
Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 204F)

En un vial de microondas el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 29.7 mg, 0.0421 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (25 mg, 0.21 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (6.6 mg, 0.012 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5.5 mg, 0.0060 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1%TFA) para proporcionar el compuesto *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 204F) como su sal de TFA. Rendimiento: 13.3 mg, 48%, sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 538.6 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (ancho, 1H), 8.66 (ancho, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d ancho, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.59 (ancho, 1H), 4.64-4.47 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.2, 2.6, 1H), 3.34 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.12□3.03 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H).

Ejemplo 205

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 205F)



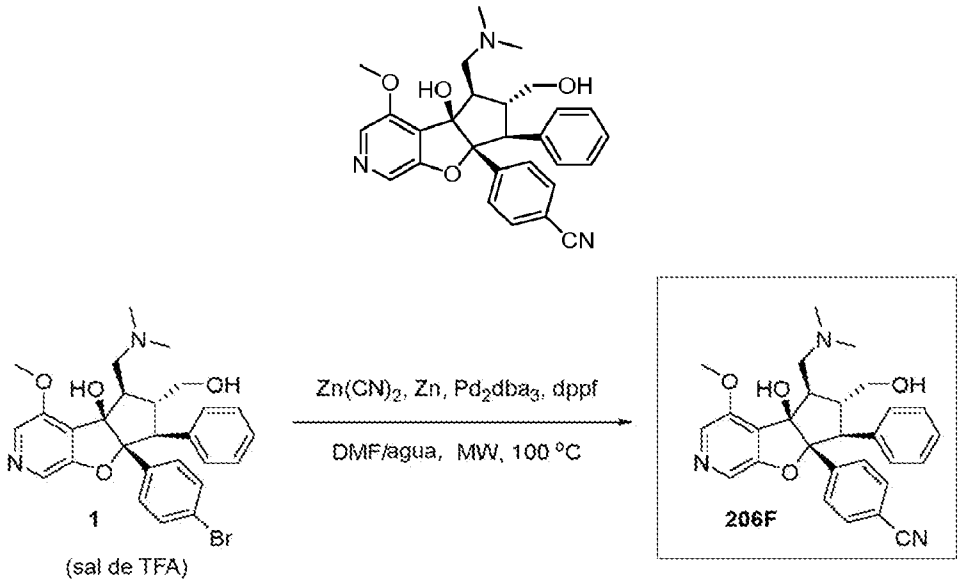


Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 205F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8a-ol bruto (**1**, 50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 ml) se añadieron formaldehído (disolución al 37% en agua, 30 µl, 33 mg, 0.41 mmol), ácido acético (1.2 µl, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aprox. 80 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0.40 mmol), y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Después la reacción se inactivó con $NaHCO_3$(ac), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recogió en MeCN/DMSO/agua + unas gotas de TFA. La purificación por HPLC prep. (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) proporcionó el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 205F) como la sal de TFA. Rendimiento: 25.1 mg (0.0393 mmol, 39%), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 525.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (ancho, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.08 (m, 5H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.91 (ancho, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H).

Ejemplo 206

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F)



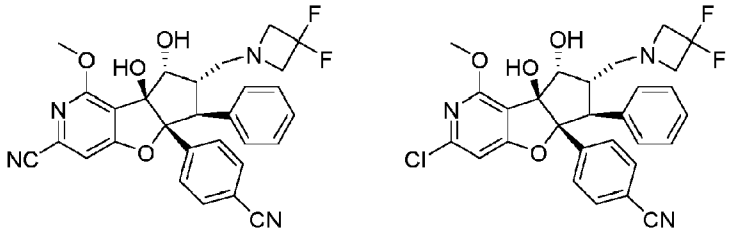
Síntesis de *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F)

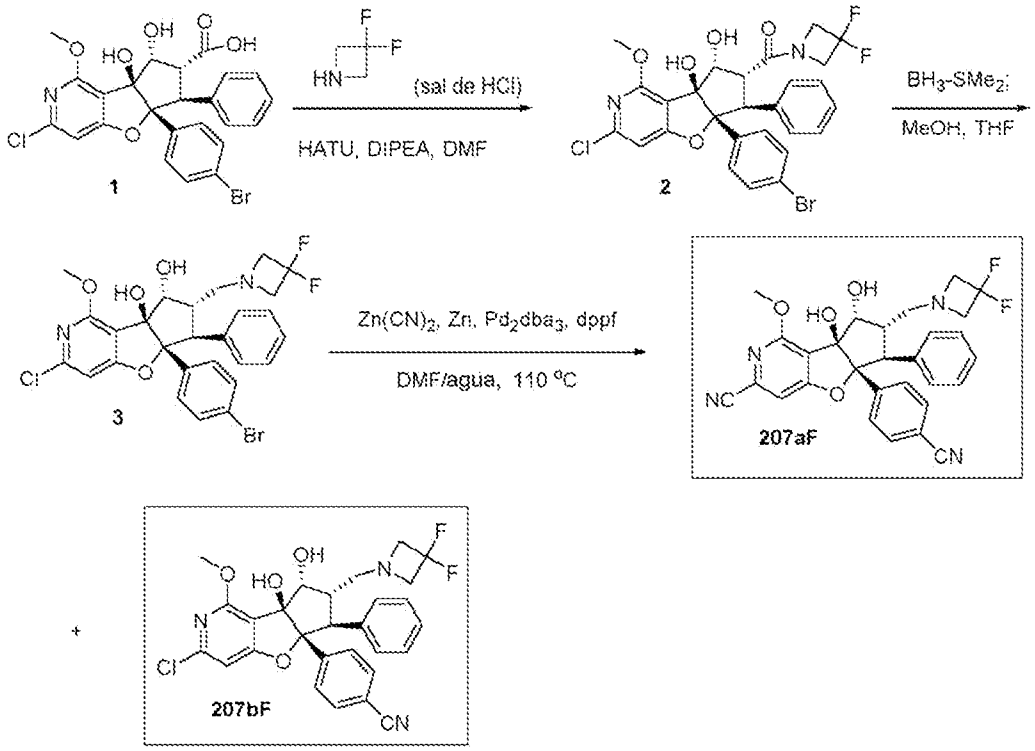
En un vial de microondas el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**1**, 19.4 mg, 0.0303 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) y agua (0.07 ml). Se añadieron cianuro de zinc (18 mg, 0.15 mmol) y zinc (0.8 mg, 0.01 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (4.9 mg, 0.0088 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4.1 mg, 0.0044 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min, después se incubó a 100ºC durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, y se filtró de nuevo. Tanto el filtrado como el precipitado contenían el producto deseado y se sometieron por separado a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar el producto deseado *rac*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F) como su sal de TFA. Rendimiento global: 11.6 mg, 65%, sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 472.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (ancho, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d ancho, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H).

Ejemplo 207

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 207aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 207bF)





Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 41 mg, 0.077 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) a t.a. en atmósfera de argón se añadió HATU (32 mg, 0.084 mmol). Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (34 ul, 25 mg, 0.20 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadieron otros 34 ul (25 mg, 0.20 mmol) de DIPEA, seguido de hidrocloruro de 3,3-difluoroazetidina (30 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 45 min. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH en diclorometano al 0-5.5%) dio 53.5 mg de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**2**) como una espuma amarilla que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI) *m/z* 607.2 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**2**) (material impuro obtenido en la etapa previa, 53.5 mg) en THF (0.80 ml) a 0ºC se añadió complejo de BH_3-DMS en THF (2 M, 0.23 ml, 0.46 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC durante 4 h. Se observaron aductos de borano del producto deseado. Se añadió con cuidado 1 ml de MeOH a 0ºC y la mezcla se agitó a 60ºC durante 1.5 h. El producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex Strata™-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó disolución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), después el producto se eluyó con NH_4OH(ac) en MeOH al 5% (3x)] para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**). Rendimiento: 27.4 mg (0.0461 mmol, 60% en 2 etapas); MS (ESI) *m/z* 593.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]-piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 207aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo-[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 207bF)

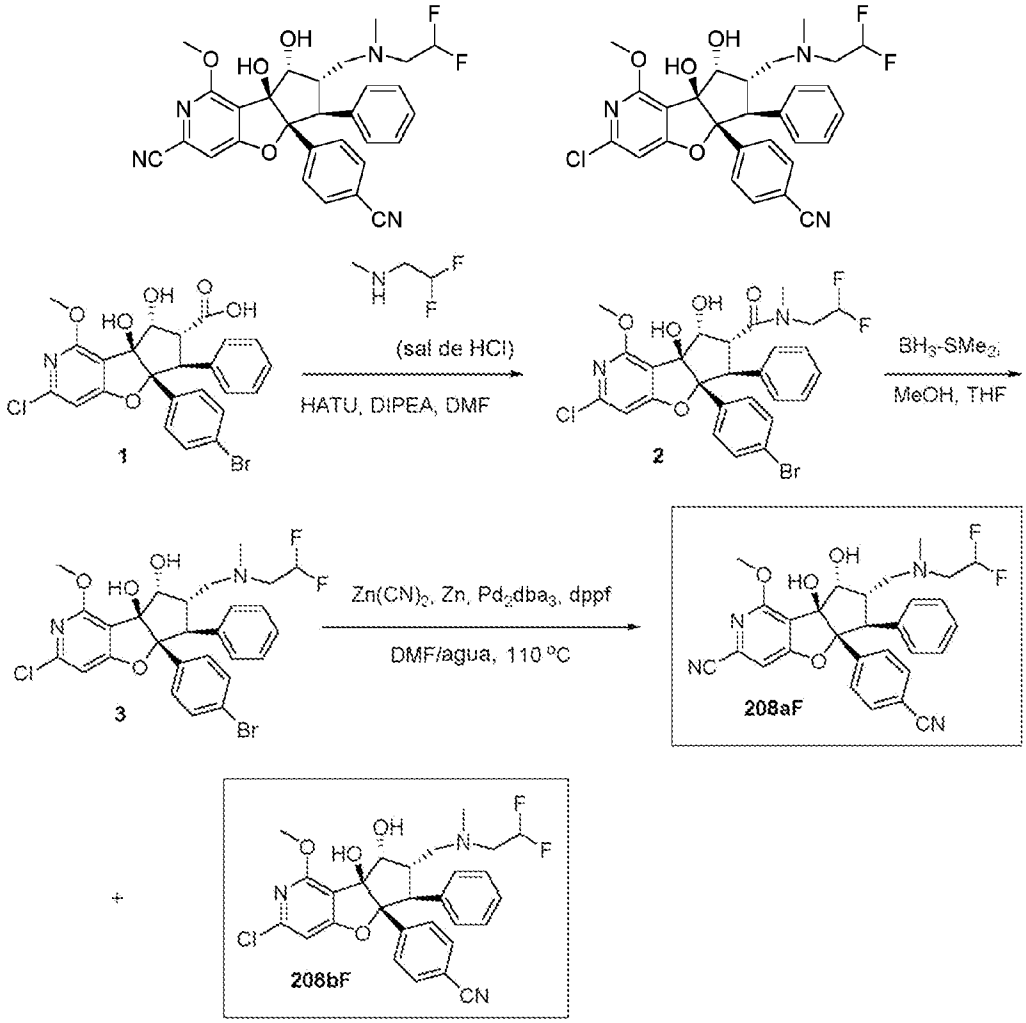
En un vial con tapa de rosca, se disolvió el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**, 27.4 mg, 0.0461 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml) y agua (0.04 ml), y se añadieron zinc (0.9 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (27 mg, 0.23 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Después se

añadieron dppf (7.7 mg, 0.014 mmol) y Pd_2dba_3 (6.3 mg, 0.0069 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló y se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar las sales de TFA de los productos deseados (Comp. Nº 207aF y Comp. Nº 207bF) como sólido blancos. Rendimientos y datos analíticos: (Comp. Nº 207aF): 17.6 mg (0.0273 mmol, 59%); MS (ESI) *m/z* 531.4 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14-6.99 (m, 5H), 5.97 (s ancho, 1H), 5.55 (ancho, 1H), 4.84-4.36 (m, 4H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.07-2.81 (m, 1H). (Comp. Nº 207bF): 5.1 mg (0.0078 mmol, 17%); MS (ESI) *m/z* 540.2 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14□6.98 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.79 (s ancho, 1H), 5.43 (ancho, 1H), 4.99-4.02 (ancho, 4H), 4.47 (s ancho, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.32-3.13 (ancho, 2H), 3.04-2.77 (ancho, 1H).

Ejemplo 208

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 208aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 208bF)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 40 mg, 0.075 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.70 ml) a t.a. en atmósfera de argón se añadió HATU (31 mg, 0.082 mmol). Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (33 µl, 24 mg, 0.19 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadieron otros 33 µl (24 mg, 0.19 mmol) de DIPEA, seguido de hidrocloruro de 2,2-difluoro-*N*-metil-etanamina (29.6 mg, 0.225

mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH en diclorometano al 0-5%) dio 49 mg de material que contenía el producto *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**) como una espuma naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI) *m/z* 609.3 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**) (material impuro obtenido en la etapa previa, 49 mg) en THF (0.75 ml) a 0ºC se añadió complejo de BH_3-DMS en THF (2 M, 0.22 ml, 0.44 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC durante 4 h. Después se añadió con cuidado 1 ml de MeOH a 0ºC y la mezcla se agitó a 60ºC durante 1 h. El producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex Strata™-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la disolución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), después el producto se eluyó con NH_4OH en MeOH al 5% (3x)] para proporcionar el producto deseado de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**). Rendimiento: 30.6 mg (0.0514 mmol, 69% en 2 etapas), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 595.3 $[M+1]^+$.

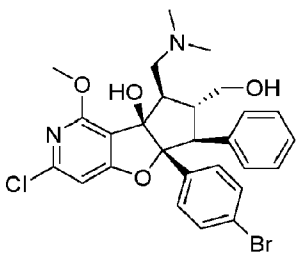
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)-metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 208aF)

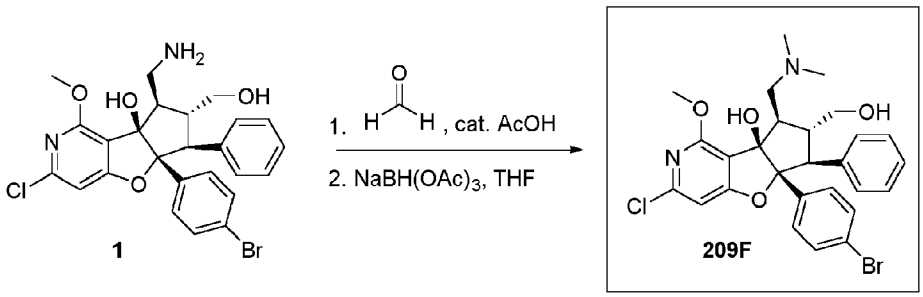
rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 208bF)

En un vial de microondas, se disolvió *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**, 30.6 mg, 0.0514 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml) y agua (0.04 ml) y se añadieron zinc (1.2 mg, 0.018 mmol) y cianuro de zinc (30.2 mg, 0.257 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Se añadieron Dppf (8.6mg, 0.016 mmol) y Pd_2dba_3 (7.3 mg, 0.0080 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló, después se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar los productos deseados *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 208aF y Comp. Nº 208bF) como las correspondientes sales de TFA. Rendimientos y datos analíticos: (Comp. Nº 208aF): 17.2 mg (0.0266 mmol, 52%), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 533.3 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15-6.99 (m, 5H), 6.43 (t ancho, *J* = 54 Hz, 1H), 5.97 (s ancho, 1H), 5.59 (ancho, 1H), 5.20-4.00 (ancho, 2H), 4.66 (ancho, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H). [El resto de los protones aparecen como señales anchas entre 3.75 y 2.50 ppm, que se solapan parcialmente con el pico del agua]. (Comp. Nº 208bF): 4.4 mg (0.0067 mmol, 13%), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 542.2 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14□6.98 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.70-6.10 (ancho, 1H), 5.77 (s ancho, 1H), 5.70-5.00 (ancho, 1H), 4.58 (ancho, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H). [El resto de los protones aparecen como señales anchas entre 5.00 y 2.50 ppm, que se solapan parcialmente con el pico del agua].

Ejemplo 209

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Comp. Nº 209F)



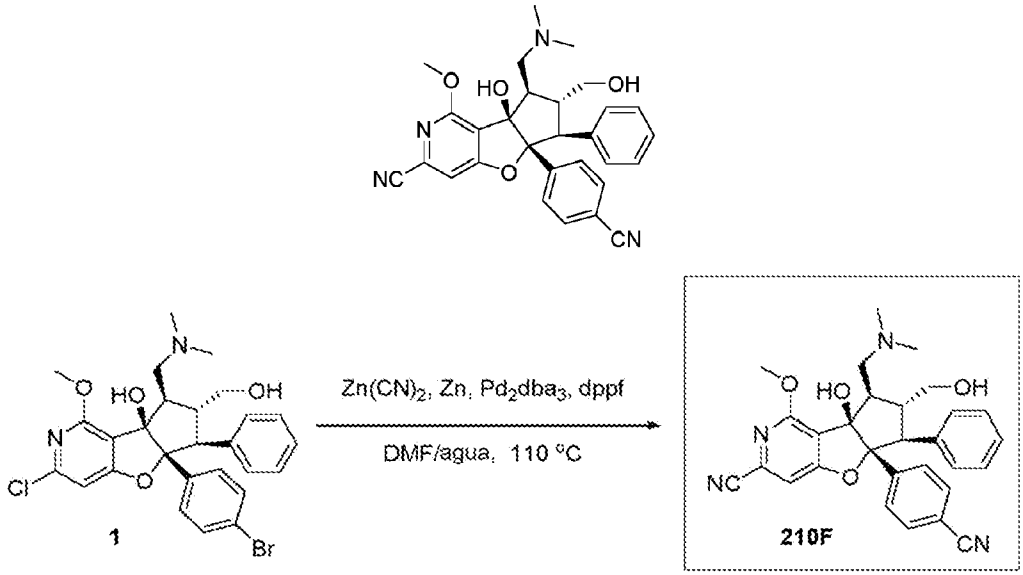


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Comp. Nº 209F)

A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**1**, 224 mg, 0.421 mmol) en THF (5 ml) se añadieron formaldehído (disolución al 37% en agua) (0.34 ml, 1.7 mmol), ácido acético (9 µl, 9 mg, 0.2 mmol) y tamices moleculares (aprox. 0.5 g). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (358 mg, 1.69 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Después La reacción se inactivó con $NaHCO_3$(ac), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC prep. (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA; las fracciones con producto se combinaron y se liofilizaron; el sólido blanco esponjoso así obtenido se recogió en unos ml de MeCN, se congeló y se liofilizó de nuevo para separar el agua) proporcionó el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Comp. Nº 209F) como la sal de TFA. Rendimiento: 143 mg, 50%, sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 559.2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (ancho, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.10-5.70 (ancho, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 12.5, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.21 (d, *J*= 13.5 Hz, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H).

Ejemplo 210

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 210F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 210F)

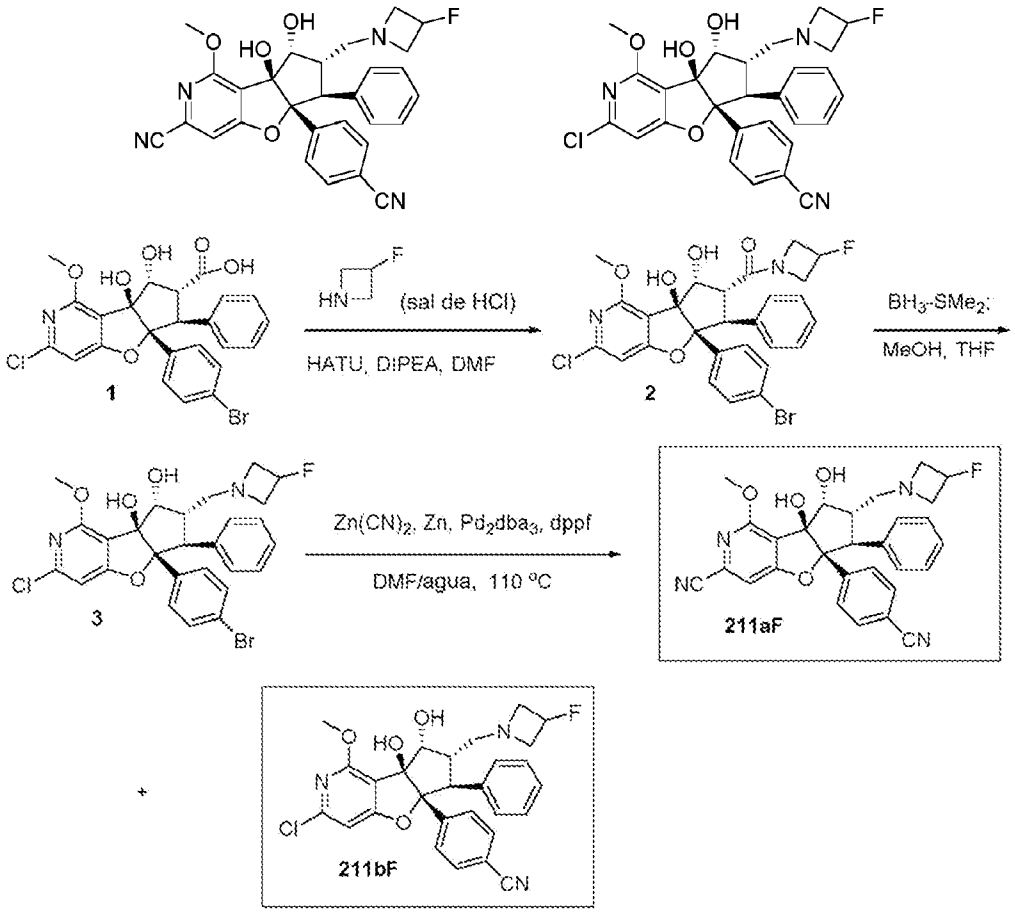
En un vial, se disolvió el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**1**) (aprox. 86% puro por LCMS, 18.7 mg, 0.0287 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml) y agua (0.04 ml), y se añadieron zinc (1 mg, 0.02 mmol) y cianuro de zinc (20.8 mg, 0.177 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Después se añadieron dppf (5.6 mg, 0.010 mmol) y Pd_2dba_3 (4.7 mg, 0.0051 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló, después se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se enfrió a t.a., se diluyó

con DMSO y se filtró. El filtrado contenía algo del producto bis-CN y una impureza CN/proteo (de acuerdo con el análisis por LCMS - que resulta de la proteodesbromación o proteodescloración). El precipitado consistía mayoritariamente en el producto (de acuerdo con el LCMS). El precipitado y el filtrado se sometieron por separado a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA). La purificación por HPLC del filtrado proporcionó 9.1 mg de una mezcla del producto deseado y la impureza CN/proteo como sales de TFA (inseparables) como un sólido blanco. La purificación por HPLC del precipitado proporcionó 1.5 mg de una mezcla del producto deseado y la impureza CN/proteo como sales de TFA (inseparables) como un sólido blanco además de 6.2 mg (0.010 mmol, 35%) de la sal de TFA pura del *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 210F) como un sólido blanco higroscópico; MS (ESI) *m/z* 497.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (ancho, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d ancho, 2H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.06 (ancho, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.84-3.74 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.7Hz, 3H), 2.98 (d, *J* = 4.7Hz, 3H), 2.86-2.76 (m, 1H). [El resto de los protones están ocultos por el pico del agua].

Ejemplo 211

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 211aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 211bF)



Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 50 mg, 0.094 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a t.a. en atmósfera de argón se añadió HATU (40 mg, 0.11 mmol) . Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (42 µl, 31 mg, 0.24 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. Después de 15 min se añadieron otros 42 µl (31 mg, 0.24 mmol) de DIPEA, seguido de hidrocloruro de 3-fluoroazetidina (31 mg, 0.28 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH/diclorometano al 0-5%) proporcionó 63.6

mg del producto, todavía impuro, la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (**2**) como una espuma blanca, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 589.1 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (**2**, 63.6 mg del producto impuro de la etapa previa) en THF (0.80 ml) a 0ºC se añadió complejo de BH_3-DMS en THF (2 M, 0.28 ml, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a 40 C durante 4 h. Se observaron aductos de borano del producto deseado por LCMS. Se añadió con cuidado 1 ml de MeOH a 0ºC y la mezcla se agitó a 60ºC durante 8 h, después a t.a. durante otra 1 h. El producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex Strata™-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la disolución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), después el producto se eluyó con 5% de NH_4OH en MeOH (3x)]. El producto así obtenido del *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**) se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH/diclorometano al 0-5%). Rendimiento: 34.7 mg (0.060 mmol, 64% en 2 etapas); MS (ESI) *m/z* 575.1 $[M+1]^+$.

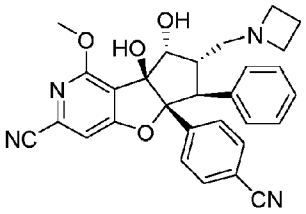
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 211aF)

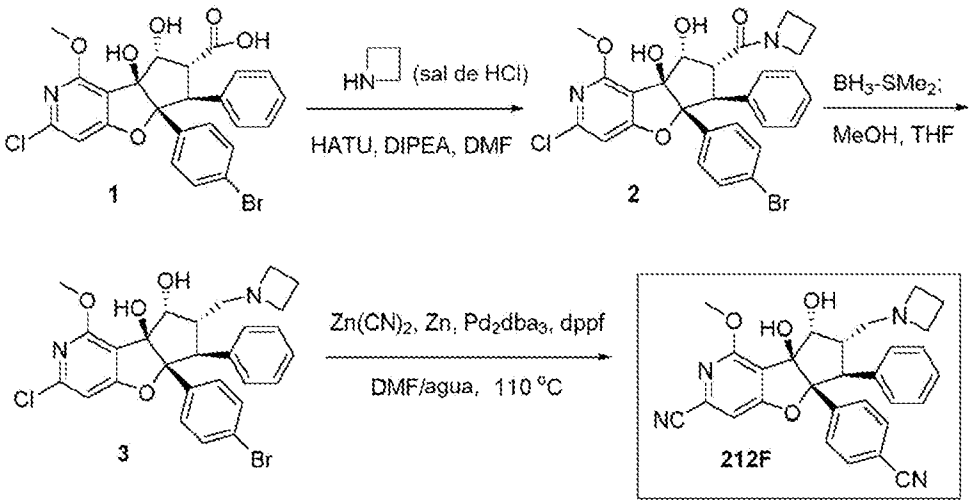
Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 211bF)

En un vial, se disolvió el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3** ,31.8 mg, 0.0552 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.50 ml) y agua (0.05 ml), y se añadieron zinc (1.2 mg, 0.018 mmol) y cianuro de zinc (33 mg, 0.28 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Después se añadieron dppf (9.2 mg, 0.017 mmol) y Pd_2dba_3 (7.6 mg, 0.0083 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló y se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se diluyó con DMSO/MeCN y se filtró, y el filtrado se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA; las fracciones con producto se combinaron y se liofilizaron) para proporcionar los productos deseados del *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 211aF) y *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 211bF) como sus sales de TFA diastereoisoméricas (*cis*/*trans* H de amonio respecto al F, *dr* aprox. 1:1). Rendimientos y datos analíticos: (Comp. Nº 211aF) (mezcla de sales de TFA diastereoisoméricas aprox. 1:1): 20.1 mg (0.0321 mmol, 58%), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 513.3 $[M+1]^+$. Los compuestos 211aF y 211bF parece que existen como sales de TFA diastereoisoméricas (*dr* aprox. 1:1, es decir protón del amonio *cis* y *trans* respecto al F en cada caso). Además de esto, la señal observada ensanchada dificulta el análisis detallado de los RMN ^1H. Por lo tanto, a continuación solo se dan las señales de RMN características seleccionadas. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (ancho, 0.5H), 9.90 (ancho, 0.5H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16-6.97 (m, 5H), 6.01 (s, 0.5H), 5.99 (s, 0.5H), 5.70 (ancho, 0.5H), 5.59 (ancho, 0.5H), 5.52-5.26 (m, 1H), 3.92 (s, 3H). [El resto de los protones aparecen como señales anchas entre 4.80 y 2.60 ppm.]. (Comp. Nº 211bF) (mezcla de sales de TFA diastereoisoméricas aprox. 1:1): 2.3 mg (0.0036 mmol, 7%), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 522.4 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (ancho, 0.5H), 9.72 (ancho, 0.5H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.17-6.93 (m, 6H), 5.84 (s ancho, 0.5H), 5.82 (s, 0.5H), 5.53 (d ancho, *J* = 6.3 Hz, 0.5H), 5.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 0.5 H), 5.52-5.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). [El resto de los protones aparecen como señales anchas entre 4.75 y 2.80 ppm.]

Ejemplo 212

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 212F)





Síntesis de *rac*-azetidin-1-il((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metanona (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 50 mg, 0.094 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a t.a. en atmósfera de argón se añadió HATU (40 mg, 0.11 mmol). Después de 2 min se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (42 µl, 31 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadieron otros 42 µl (31 mg, 0.24 mmol) de DIPEA, seguido de hidrocloruro de azetidina (26 mg, 0.28 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 45 min. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez. Después las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH/diclorometano al 0-5%) proporcionó 58.7 mg del producto todavía impuro de la *rac*-azetidin-1-il((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metanona (**2**) como una espuma blanca; MS (ESI) *m/z* 571.2 $[M+1]^+$. Este material se usó sin purificación adicional.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-azetidin-1-il((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metanona (**2**, 58.7 mg de producto impuro de la etapa previa) en THF (0.80 ml) a 0ºC se añadió complejo de BH_3-DMS en THF (2M, 0.28 ml, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a 40ºC durante 4 h. Se observaron aductos de borano del producto deseado por LCMS. Se añadió con cuidado 1 ml de MeOH a 0ºC y la mezcla se agitó a 60ºC durante 8 h, después a t.a. durante otras 2 h. Después el producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex Strata™-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la disolución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), después el producto se eluyó con NH_4OH en MeOH al 5% (3x)]. El material así obtenido se volvió a purificar por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH/diclorometano al 0-10%) para proporcionar el producto deseado del *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 14.1 mg (0.0253 mmol, 27%, 2 etapas); MS (ESI) m/z 557.3 $[M+1]^+$.

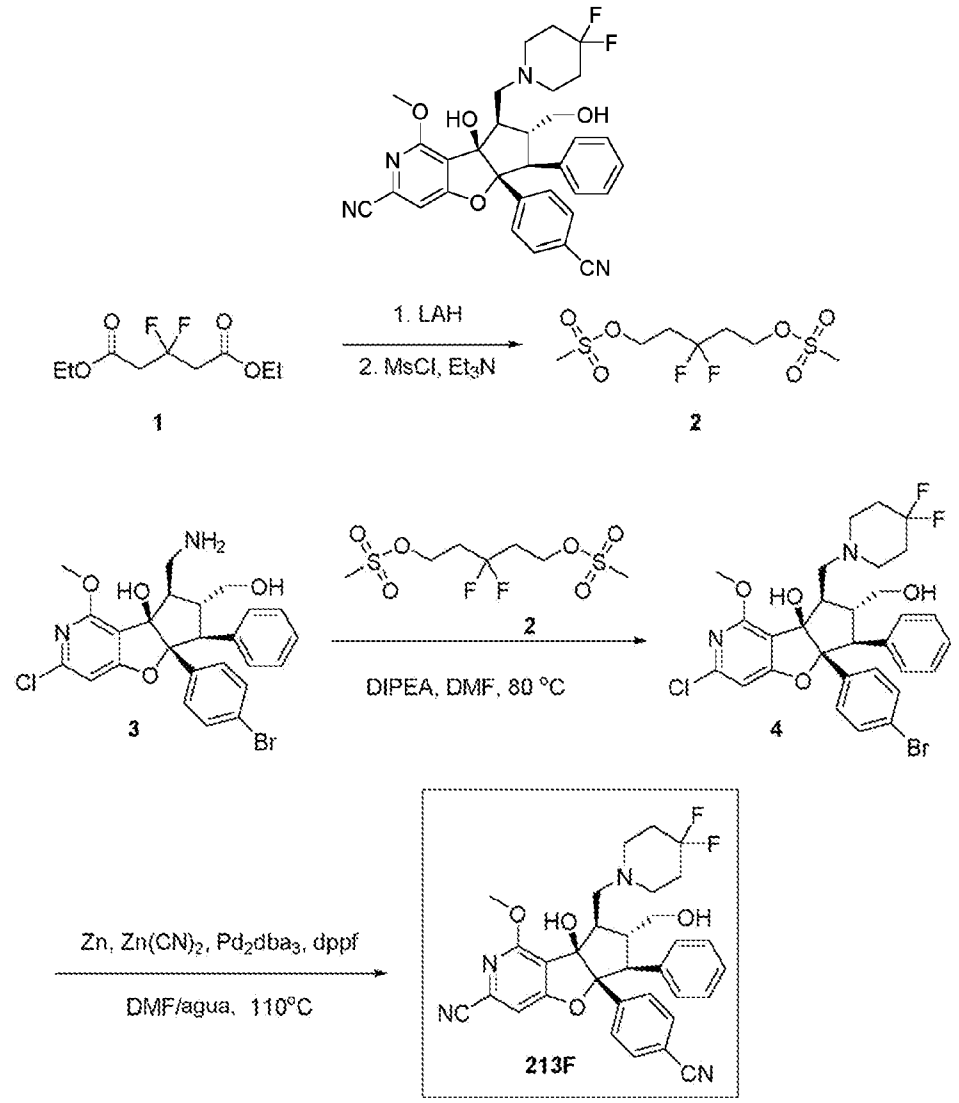
Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 212F)

En un vial, se disolvió el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**, 14.1 mg, 0.0253 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml) y se añadieron agua (0.04 ml) y zinc (0.8 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (15 mg, 0.13 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Después se añadieron dppf (4.2 mg, 0.0076 mmol) y Pd_2dba_3 (3.5 mg, 0.0038 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló y se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h Después la mezcla se diluyó con DMSO/MeCN y se filtró, y el filtrado se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA; las fracciones con producto se combinaron y se liofilizaron) para proporcionar 4.8 mg de producto ligeramente impuro del *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 14) como la sal de TFA que contenía pequeñas cantidades (aprox. 10%) del producto monocianado, y 4.7 mg (31%) de la sal de TFA pura del *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco; Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 X 250) mm, 5 µ] en CO_2/IPA/TEA (60:40:0.2). Pico 1 (Comp. Nº 212F, 505 mg), Rt = 2.03 min, ee: 98.76%, [a]D -101° (c 0.40, CHCl3); MS (ESI) *m/z* 495.16[M+1]+; RMN 1H (400 MHz,

DMSO-d_6) 7.54-7.50 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08-7.07 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0Hz, 1H), 3.10 (s ancho, 4H), 2.95 (s ancho, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.32 (d, J = 5.2Hz, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.03 (s ancho, 1H). Pico-2 (455 mg), R_t = 3.77 min, ee: 99.50%, $[\alpha]_D$ +120.2° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 495.16[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.54-7.50 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (s ancho, 4H), 2.95 (s ancho, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 1H).

Ejemplo 213

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 213F)



Síntesis de dimetanosulfonato de 3,3-difluoropentano-1,5-diilo (**2**)

[1] Reducción de éster: A una disolución de 3,3-difluoropentanodioato de dietilo (**1**, 142 mg, 0.632 mmol) en THF (7 ml) a 0ºC se añadió LAH (57 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Después de 2.5 h se añadieron 0.3 ml de agua a 0ºC, seguido de 0.3 ml de NaOH (ac) al 12.5% y aprox. 500 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a t.a., después se filtró (se aclaró con THF) y se concentró para dar 103 mg de 3,3-difluoropentano-1,5-diol como un aceite turbio, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (dt, J = 6.9, 5.1 Hz, 4H), 2.06 (tt, J = 17.0, 6.9 Hz, 4H).

[2] Mesilación: A una disolución de 3,3-difluoropentano-1,5-diol (103 mg del producto bruto obtenido en la etapa previa) en diclorometano (4.2 ml) a -78ºC se añadieron trietilamina (0.35 ml, 0.25 g, 2.5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.12 ml, 0.18 g, 1.6 mmol) y la mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min, después se calentó a 0ºC y se agitó durante otra 1.5 h. Después la reacción se inactivó (agua) y la mezcla se extrajo (3x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua

y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 192 mg de dimetanosulfonato de 3,3-difluoropentano-1,5-diilo (**2**) como un aceite amarillento, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.05 (s, 6H), 2.41 (tt, *J* = 16.1, 6.4 Hz, 4H).

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**4**)

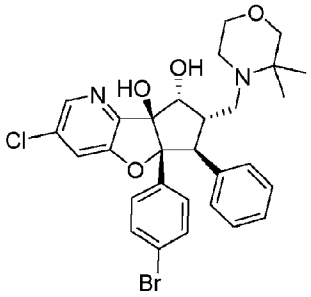
Una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**3**, 30 mg, 0.056 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (36 µl, 27 mg, 0.21 mmol) y metanosulfonato (3,3-difluoro-5-metilsulfoniloxi-pentilo) (**2**, 22 mg, 0.074 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.60 ml) se agitó a 80ºC. Después de 5 h se añadieron otros 36 µl (27 mg, 0.21 mmol) de DIPEA y 20 mg (0.067 mmol) de bis-mesilato (**2**) en 0.30 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se continuó agitando a 80 C. Después de 7 h en total, la mezcla se enfrió a t.a. El producto se aisló por extracción de intercambio iónico como una mezcla con el material de partida y otras aminas [Phenomenex Strata™-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la disolución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), después el producto se eluyó con NH_4OH en MeOH al 5% (3x)]. La mezcla de producto así obtenida (23 mg) del *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (**4**), se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

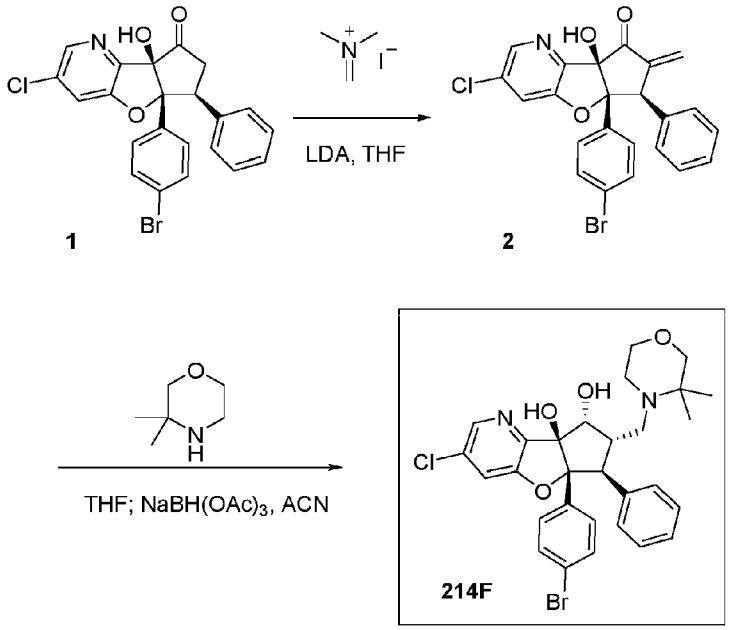
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 213F)

En un vial, se disolvió el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol bruto (**4**, 23 mg obtenido en la etapa previa) en *N,N*-dimetilformamida (0.40 ml) y agua (0.04 ml), y se añadieron zinc (0.9 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (22 mg, 0.19 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante 5 min. Después se añadieron dppf (6.1 mg, 0.011 mmol) y Pd_2dba_3 (5.1 mg, 0.0056 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la misma durante otros 5 min, después el vial se selló, después se puso en un bloque de calentamiento precalentado (110ºC). La mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación repetida por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA). El producto así obtenido (base libre) finalmente se purificó por TLC preparativa (SiO_2, diclorometano/2% de MeOH) para proporcionar el producto deseado puro *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 213F). Rendimiento: 2.0 mg (6%, 2 etapas), sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 573.4 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d ancho, 2H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.10-5.90 (ancho, 1H), 5.88 (ancho, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.15-2.63 (ancho, 8H), 2.14-1.92 (ancho, 4H).

Ejemplo 214

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 214F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**)

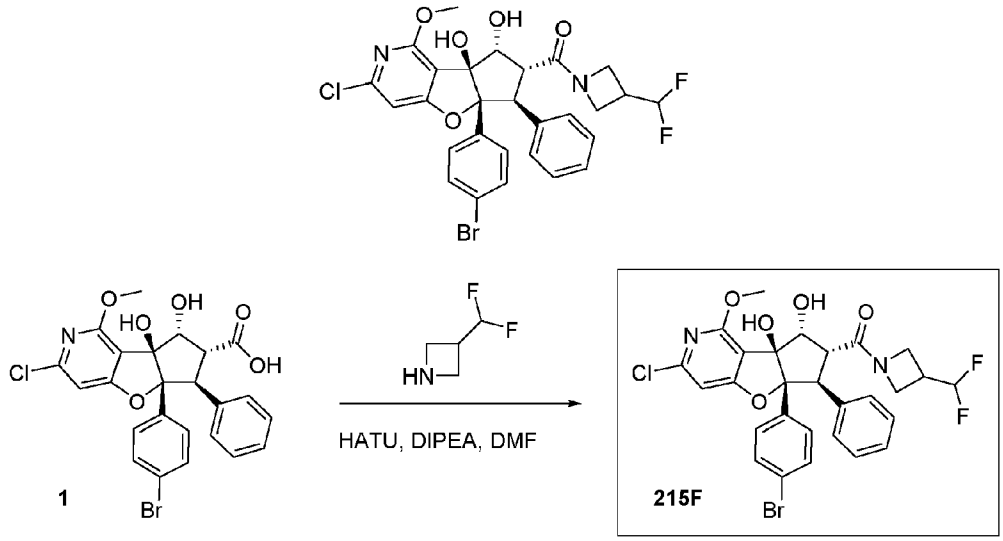
Una solución agitada de *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**1**, 95 mg, 0.008 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a -78ºC y se añadió lentamente diisopropilamida de litio (1.95 M en THF, 0.43 ml, 0.85 mmol). Después de 15 minutos se añadió yoduro de dimetil(metilen)amonio (192 mg, 1.04 mmol) en 1 porción. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó la *rac*-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 55 mg, 56%; LCMS (ESI) *m/z* 469.5 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 214F)

La *rac*-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (**2**, 26.0 mg, 0.07 mmol) se disolvió en THF (0.3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Después el disolvente se separó con una corriente de nitrógeno. El residuo oleoso se recogió en acetonitrilo (0.3 ml) y se agitó a t.a. mientras se añadía triacetoxiborohidruro sódico (44 mg, 0.21 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico. El material acuoso se extrajo con acetato de etilo 3 veces, y el material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC. Las fracciones que contenían producto después se pasaron por una columna de intercambio iónico, lavando el material primero con agua, después metanol, después acetonitrilo. Después el producto se eluyó con una disolución de metanol:diclorometano:NH_4OH acuoso (75:20:5), y el disolvente se evaporó en rotavapor. El residuo se recogió en una mezcla de agua/acetonitrilo, se congeló y se liofilizó para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 214F) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.9 mg, 17%; LCMS (ESI) *m/z* 586.5 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 7H), 5.92 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 6H), 3.88 (d, *J* = 12Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Ejemplo 215

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 215F)

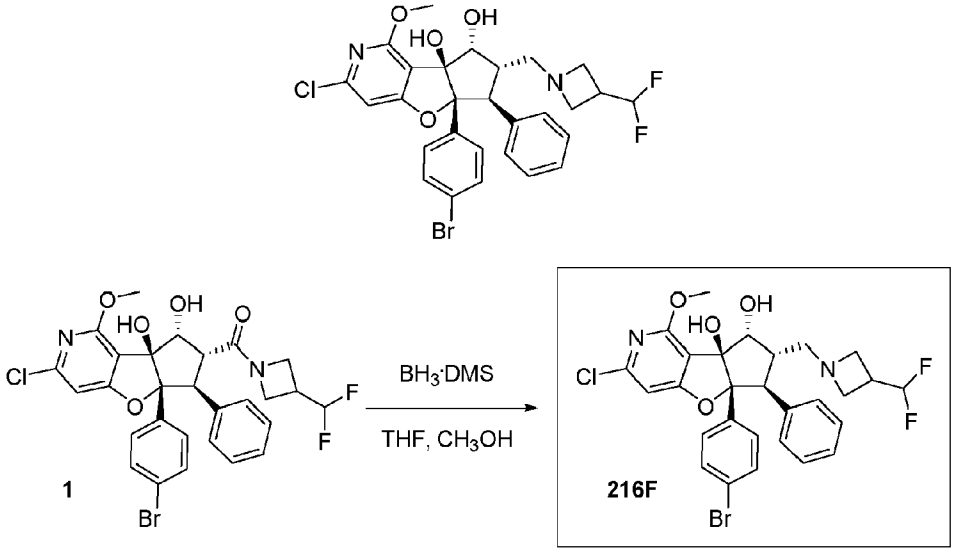


Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 215F)

A una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 0.08 g, 0.14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.76 ml) se añadió HATU (55.8 mg, 0.14 mmol) y después *N,N*-diisopropilamina (0.12 ml, 0.70 mmol) gota a gota 2 minutos más tardes. Se añadió hidrocloruro de 3-(difluorometil)azetidina (60.2 mg, 0.42 mmol) en 1 porción. Después de 65 minutos la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua 2x y salmuera 1x. El material orgánico se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se evaporó en rotavapor. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 215F) como un sólido blanco. Rendimiento: 82 mg, 94%; LCMS (ESI) m/z 621.3, 623.3 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 5H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.30 (t, J = 56 Hz, 1H) 5.57 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.53 - 4.22 (m, 3H), 3.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 6H).

Ejemplo 216

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 216F)



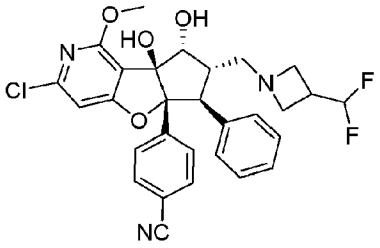
Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 216F)

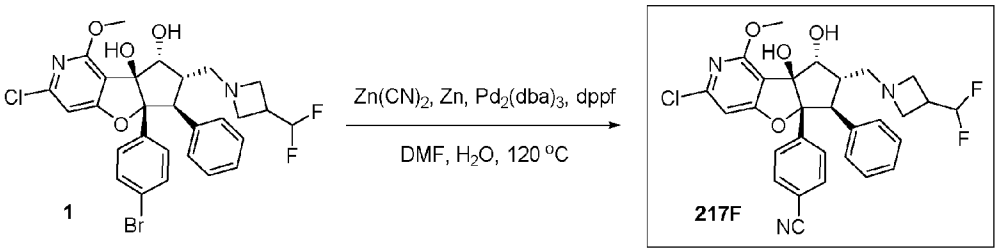
A una disolución agitada de *rac*-[(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-d]piridin-7-il]-[3-(difluorometil)azetidin-1-il]metanona (0.08 g, 0.13200 mmol) en THF

(2 ml) se añadió borano-metilsulfanilmetano (2.0 M en THF, 0.66 ml, 1.32 mmol). Después de 10 min la reacción se calentó a 40ºC . Después de 14 la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente metanol (1.7 ml). A continuación la reacción se calentó a 70ºC. Después de 3.5 horas, el matraz se enfrió a t.a. El disolvente se evaporó en rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, eluyendo con metanol dos veces, acetonitrilo dos veces, y después eluyendo el producto con un sistema de disolventes de MeOH:NH_4OH:diclorometano (75:5:20). El disolvente se separó a vacío para proporcionar la *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Comp. Nº 216F) como una espuma blanca. Rendimiento: 57 mg, 71%; LCMS (ESI) *m/z* 607.1 609.2 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 5H), 7.02-6.89 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.16 (td, *J*= 60 Hz, 5.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 10H), 3.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.63- 2.54 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H).

Ejemplo 217

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 217F)



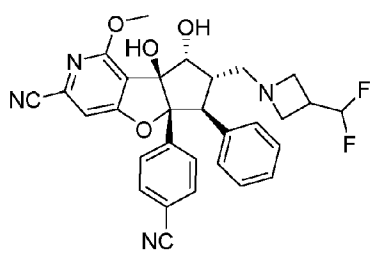


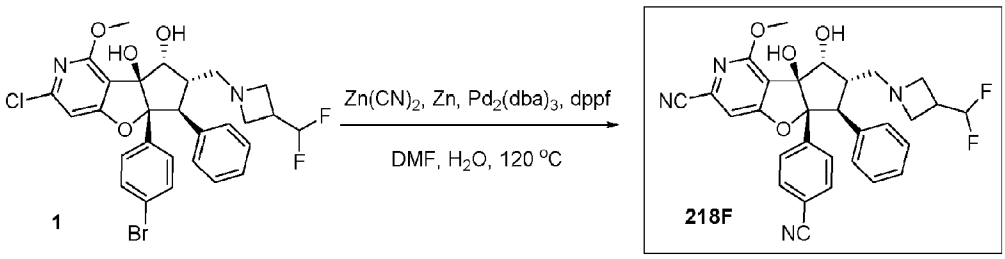
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 217F)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.03g, 0.046 mmol), dicianozinc (32.45mg, 0.276 mmol), dppf (20.4 mg, 0.037 mmol) y zinc (2.9 mg, 0.046 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.460 ml) y agua (0.040 ml). La mezcla se burbujeó con un balón de argón durante 5 min después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (16.8 mg, 0.018 mmol) y la reacción se agitó en bloque de calentamiento a 120ºC. Después de 90 minutos el matraz se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró a través de Celite y el disolvente volátil se separó a vacío. El residuo se recogió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 217F). Rendimiento: 3.8 mg, 13%; LCMS (ESI) *m/z* 554.4, 556.3 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.13 - 6.99 (m, 6H), 6.99 - 6.92 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.03 (td, *J* = 56 Hz, 4.2 Hz, 1H), 4.61- 4.53 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.75 (s ancho, 1H), 3.57 (s ancho, 1H), 3.03 (s ancho, 1H), 2.74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 218

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 218F)



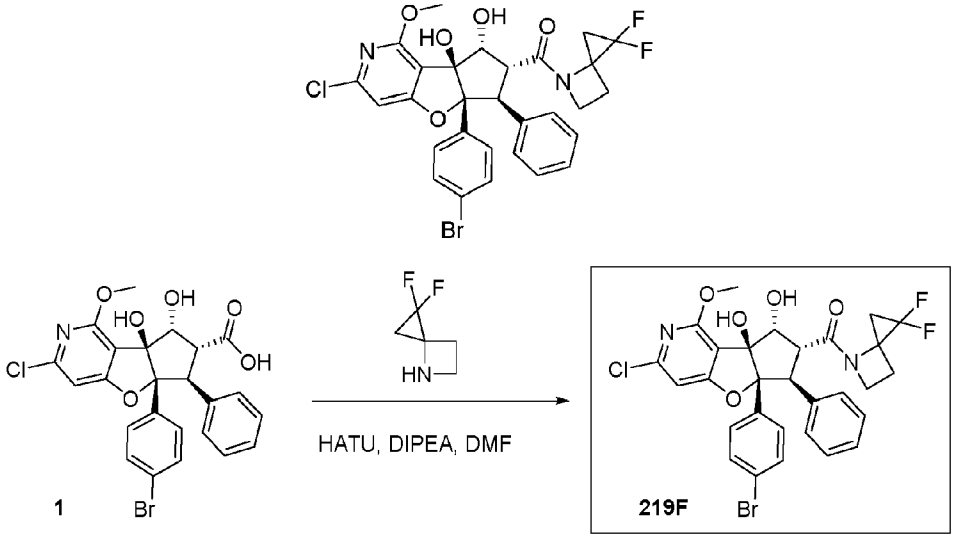


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 218F)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.03 g, 0.04600 mmol), dicianozinc (32.4 mg, 0.276 mmol), dppf (20.4 mg, 0.037 mmol) y zinc (2.9 mg, 0.046 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.460 ml) y agua (0.040 ml). La mezcla se burbujeó con un balón de argón durante 5 min después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (16.8 mg, 0.0180 mmol) y la reacción se agitó en bloque de calentamiento a 120ºC. Después de 90 minutos el matraz se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró a través de Celite y el disolvente volátil se separó a vacío. El residuo se recogió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 218F). Rendimiento: 5.3 mg, 21%; LCMS (ESI) *m/z* 545.5 [M + 1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.46 - 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 5H), 5.98 (td, J = 60.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.47-3.28 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 1H).

Ejemplo 219

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metanona (Comp. Nº 219F)



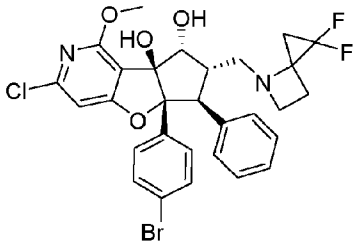
Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metanona (Comp. Nº 219F)

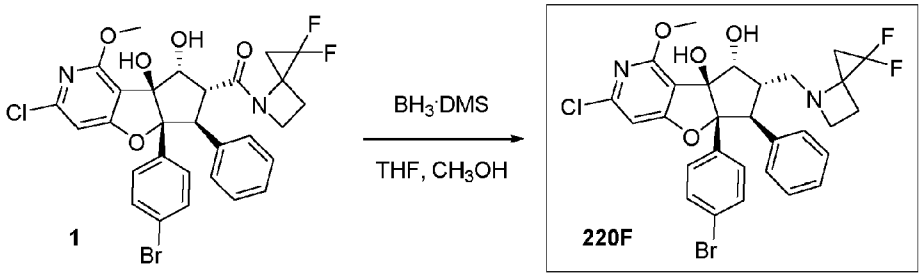
A una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 0.09 g, 0.169 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.76 ml) se añadió HATU (67.4 mg, 0.177 mmol) y después se añadió gota a gota *N,N*-diisopropilamina (0.15 ml, 0.84 mmol) 2 minutos más tarde. Después de 20 minutos se añadió hidrocloruro de 2,2-difluoro-5-azaespiro[2.3]hexano (78.8 mg, 0.510 mmol) en 1 porción. Después de 30 min la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y el material orgánico se lavó con agua dos veces y con salmuera una vez. El material orgánico se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó en rotavapor. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para proporcionar el producto *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metanona (Comp. Nº 219F). Rendimiento: 83 mg, 78%;. LCMS (ESI) *m/z* 633.3, 635.3[M + 1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.07 - 6.88 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.83 (m,

3H), 3.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.80 -1.74 (m, 2H).

Ejemplo 220

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 220F)



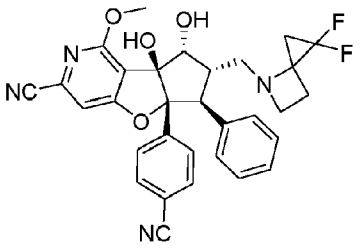


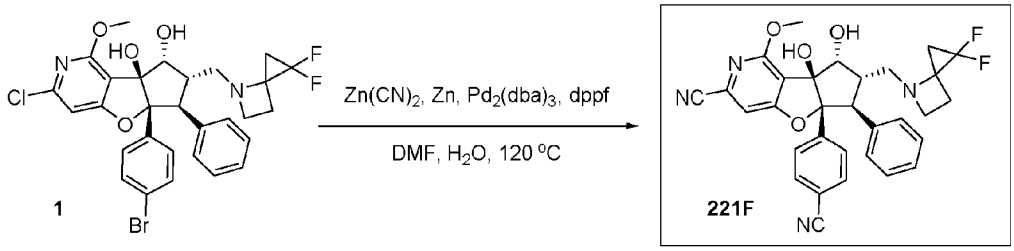
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 220F)

A una disolución agitada de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metanona (**1**, 0.08 g, 0.126 mmol) en THF (1.76 ml) se añadió disolución de borano-sulfuro de dimetilo (2.0 M en THF, 0.50 ml, 1 mmol). Después de 2 minutos el matraz se calentó a 40ºC. La reacción se agitó 12 h y después se enfrió a t.a. y se añadió metanol (1.7 ml) a lo largo de 5 min para inactivar la reacción. La mezcla después se calentó a 60ºC durante 8 horas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, lavando la columna secuencialmente con agua, acetonitrilo, y metanol, y posteriormente eluyendo el producto con una disolución de metanol:diclorometano:hidróxido amónico 75:25:5. El disolvente se separó a vacío y el residuo se recogió en una mezcla de acetonitrilo y agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 220F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 61 mg, 78%; LCMS (ESI) *m/z* 619.3, 621.1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 3H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.53 (s ancho, 1H), 5.20 (s ancho, 1H), 4.37 (s ancho, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H). 3.28-3.17 (m, 2H), 2.91 (s ancho, 1H), 2.69 (s ancho, 1H), 2.34 (s ancho, 1H), 1.50 (m, 2H).

Ejemplo 221

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 221F)



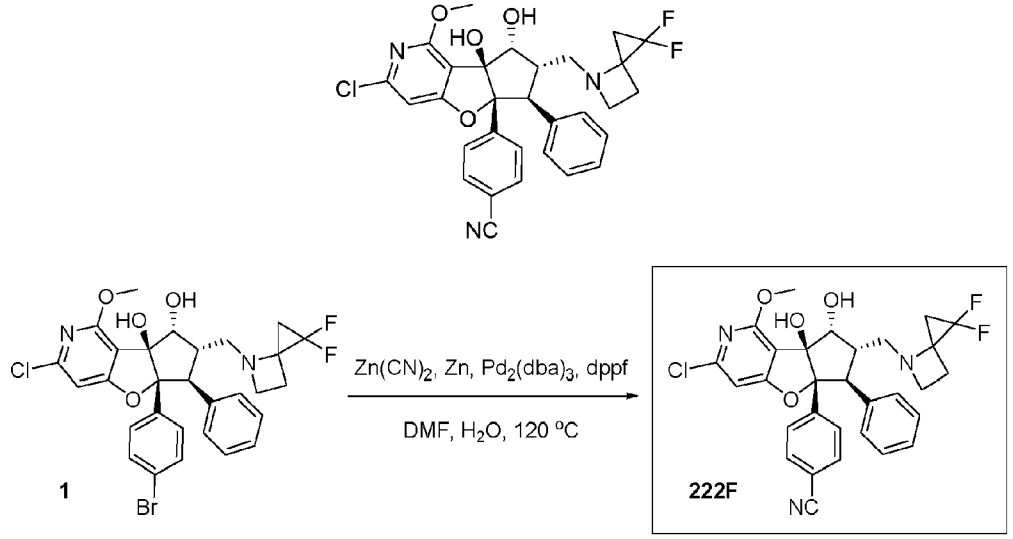


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 221F)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.040 g, 0.061 mmol), dicianozinc (50.3 mg, 0.43 mmol), dppf (27.1 mg, 0.049 mmol) y zinc (3.9 mg, 0.061 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.61 ml) y agua (0.06 ml). La disolución se burbujeó con un balón de argón durante 10 minutos después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22.4 mg, 0.024 mmol). El vial se selló y se agitó a 120ºC durante 1 h y la reacción se enfrió a t.a. La mezcla se diluyó con metanol y unas gotas de DMSO y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con metanol. El disolvente volátil se separó a vacío y el residuo se recogió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 221F). Rendimiento: 3.5 mg, 11%; LCMS (ESI) *m/z* 557.3 [M + 1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.10-6.93 (m, 7H), 5.82 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.74 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 20.5, 7.4 Hz, 3H), 3.25 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.77 -2.64 (m, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.25 -2.17 (m, 2H), 1.71 -1.53 (m, 3H), 1.50 (dd, *J* = 9.9, 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 222

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 222F)



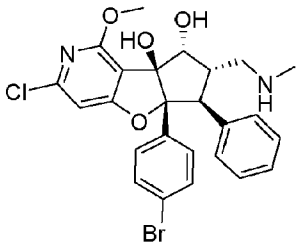
Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 222F)

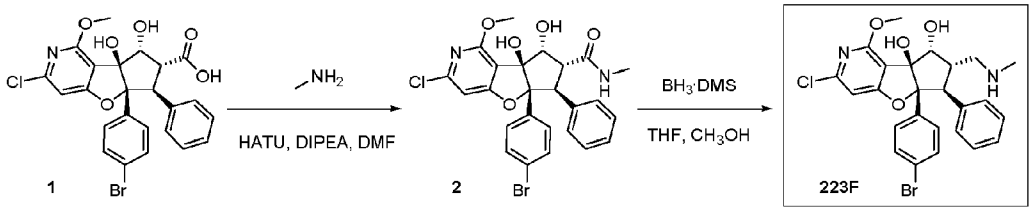
El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.04 g, 0.061 mmol), dicianozinc (50.3 mg, 0.43 mmol), dppf (27.1 mg, 0.049 mmol) y zinc (3.9 g, 0.061 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.61 ml) y agua (0.06 ml). La disolución se burbujeó con un balón de argón durante 10 min después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22.4 mg, 0.024 mmol). El vial se selló y se agitó a 120ºC durante 1 h y la reacción se enfrió a t.a. La mezcla se diluyó con metanol y unas gotas de DMSO y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con metanol. El disolvente volátil se separó a vacío y el residuo se recogió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 222F). Rendimiento: 3.3 mg, 9%; LCMS (ESI) *m/z* 566.3, 568.4 [M + 1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 6.97

(dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 19.6, 7.5 Hz, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.78 -2.65 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.59 (s, 0H), 1.50 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H).

Ejemplo 223

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 223F)





Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**)

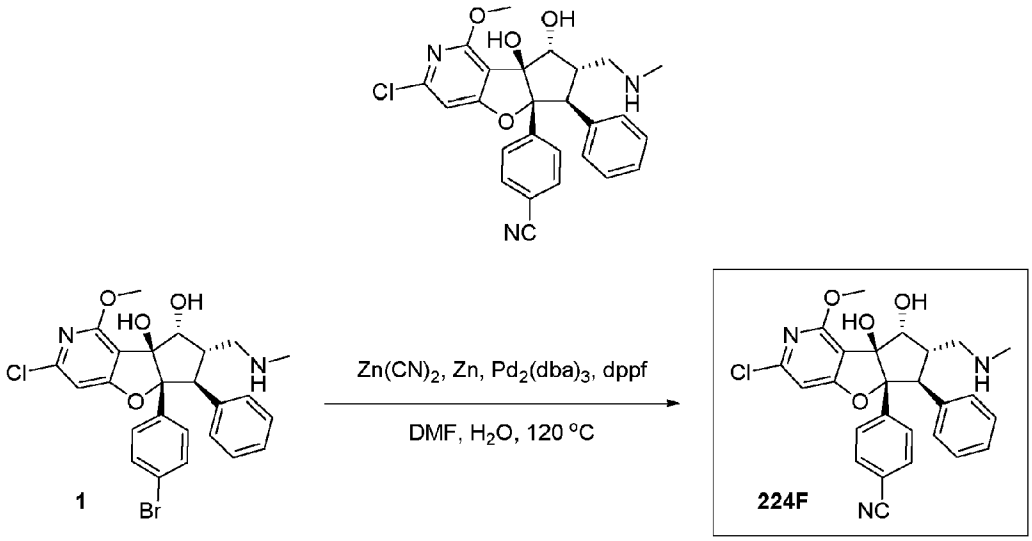
A una disolución agitada del ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 0.1g, 0.175 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 ml) se añadió HATU (69.7 mg, 0.183 mmol) y después *N,N*-diisopropilamina (0.15 ml, 0.87 mmol). Después de 30 minutos se añadió lentamente metilamina (disolución 2.0 M, 0.90 ml, 1.8 mmol). Después de 2 h la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de NH_4Cl, agua, y salmuera, y después se secó sobre sulfato magnésico. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y acetato de etilo para proporcionar el producto puro *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**). Rendimiento: 97 mg, 99%; LCMS (ESI) *m/z* 547.3 $[M + 1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 223F)

A una disolución agitada de la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**, 0.09 g, 0.166 mmol) en THF (4.0 ml) se añadió gota a gota borano-metilsulfanilmetano (2.0 M en THF, 0.85 ml, 1.71 mmol) y la reacción se calentó a 35ºC. Después de 4.5 h, la reacción se enfrió a t.a. se añadió lentamente y metanol (1 ml) mientras se agitaba enérgicamente hasta cesar el burbujeo, y después la mezcla se calentó a 65ºC durante 19 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en una mezcla de diclorometano y metanol, después se purificó en columna de intercambio iónico Strata, lavando primero con acetonitrilo y metanol, y después eluyendo el producto con varios lavados con una disolución de metanol:diclorometano:hidróxido amónico 75:25:5. El disolvente se separó a vacío, el residuo se recogió en una mezcla de acetonitrilo y agua, y la mezcla después se congeló y se liofilizó para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 223F) como un polvo blanco esponjoso. Rendimiento: 68 mg, 76%; LCMS (ESI) *m/z* 531.3, 533.1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.17-6.94 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (dd, *J* = 5.0, 0.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.97-3.86 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.01 (s, 1H).

Ejemplo 224

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 224F)

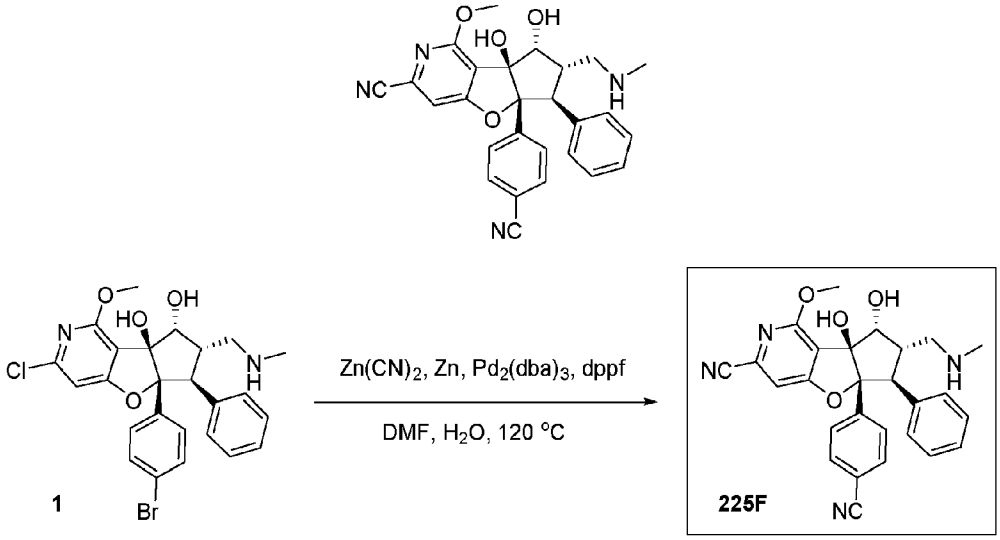


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 224F)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46.0 mg, 0.39 mmol), dppf (31.0 mg, 0.056 mmol) y zinc (3.6 mg, 0.056 mmol) se disolvieron en agua (0.056 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.56 ml) que se había burbujeado con argón durante 1 h. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22.4 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120ºC. Después de 45 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con más metanol. El filtrado se evaporó en rotavapor, se recogió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 224F). Rendimiento: 3.2g, 12%; LCMS (ESI) *m/z* 522.4, 524.2 [M + 1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 -7.27 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.63 -1.52 (m, 1H).

Ejemplo 225

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 225F)



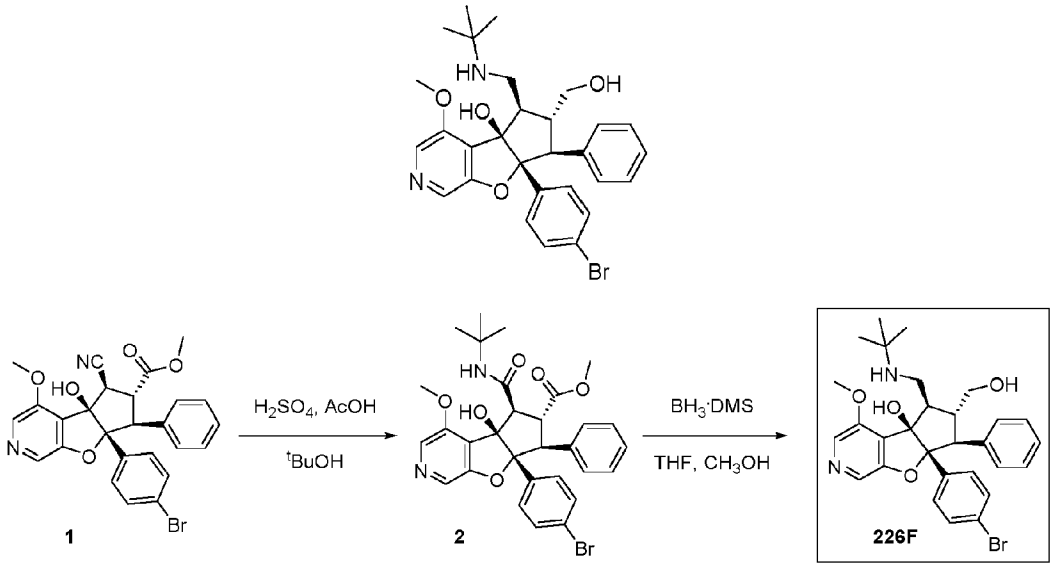
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-cjpiridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 225F)

El *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46.0 mg, 0.39 mmol), dppf (31.0 mg,

0.056 mmol) y zinc (3.6 mg, 0.056 mmol) se disolvieron en agua (0.056 ml) y se añadió *N,N*-dimetilformamida (0.560 ml) que previamente se había burbujeado con argón durante 1 hora. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22.4 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120ºC durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con más metanol. El filtrado se evaporó en rotavapor, se recogió en DMSO y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 225F). Rendimiento 15.3 mg (58%). LCMS (ESI) *m/z* 469.2 $[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.09 - 6.92 (m, 6H), 5.77 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.10 (ddt, *J* = 13.3, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

Ejemplo 226

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((terc-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 226F)



Síntesis de *rac*-(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(terc-butilcarbamoil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**2**)

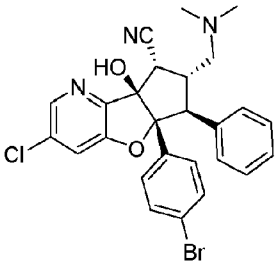
El *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**1**, 100 mg, 0.192 mmol) se disolvió en ácido acético (2.0 ml) y 2-metilpropan-2-ol (1.99 ml, 20.9 mmol). La disolución se agitó enérgicamente a temperatura ambiente mientras se añadía gota a gota H_2SO_4 (0.06 ml). La reacción después se calentó a 40ºC durante 17 horas y se añadió más H_2SO_4 (0.01 ml). Después de 30 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y este material se extrajo con acetato de etilo tres veces, El material orgánico después se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se separó a vacío. El residuo bruto se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(terc-butilcarbamoil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**2**). Rendimiento: 70.6 mg, 62%; LCMS (ESI) *m/z* 591.3, 593.2 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.9, 10.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

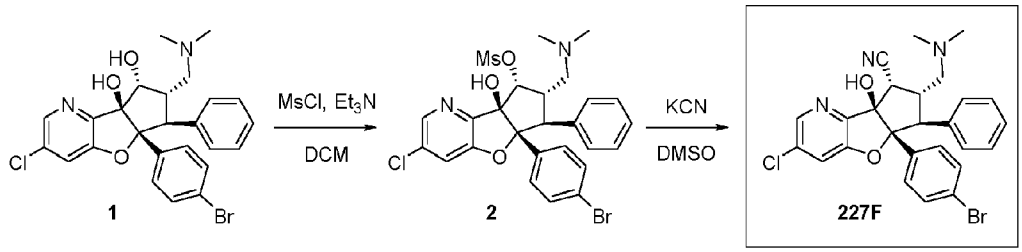
Síntesis de *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((terc-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 226F)

El *rac*-(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(terc-butilcarbamoil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**2**, 65.0 mg, 0.109 mmol) se disolvió en THF (2.7 ml). Se añadió gota a gota borano-metilsulfanilmetano (1.5 6 ml, 3.12 mmol) y la reacción se calentó a 35ºC. Después de agitar 12 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (1.3 ml) a lo largo de 5 minutos para inactivar la reacción, y la mezcla después se calentó a 60ºC. Después de agitar durante 6 horas el matraz se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo después se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((terc-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 226F). Rendimiento: 18.0 mg, 30%; LCMS (ESI) *m/z* 553.4, 555.5 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.14 - 7.04 (m, 7H), 6.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 6.49 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.47 (d, *J*= 11.1 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 227

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 227F)





Síntesis de metanosulfonato de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ilo (**2**)

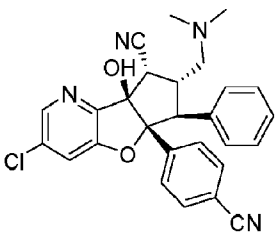
A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8,8a-diol (1, 46 mg, 0.089 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota trimetilamina (37 □L, 0.27 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (10 µl, 0.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y se purificó por RP-HPLC (C18, ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo/agua = 15-50%) para proporcionar el metanosulfonato de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilo (**2**, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. Rendimiento: 34 mg, 64%; MS (ESI) *m/z* 595.4[M+1]$^+$.

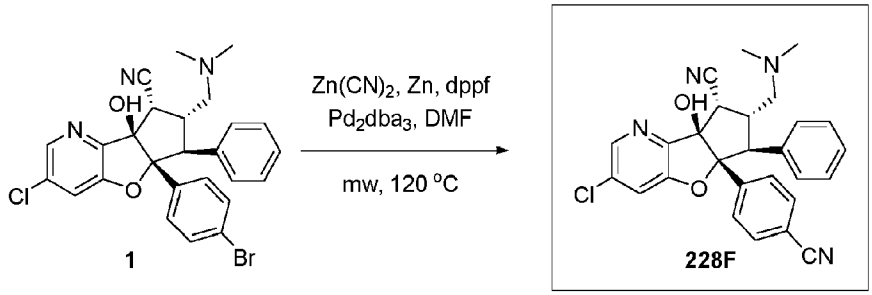
Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 227F)

El metanosulfonato de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridin-8-ilo (**2**, sal de ácido trifluoroacético, 32 mg, 0.054 mmol) y cianuro de potasio (7 mg, 0.11 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por RP-HPLC (C18, ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo/agua = 15-50%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 227F, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. Rendimiento: 17 mg, 61%; MS (ESI) *m/z* 526.1[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.01 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H).

Ejemplo 228

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 228F)



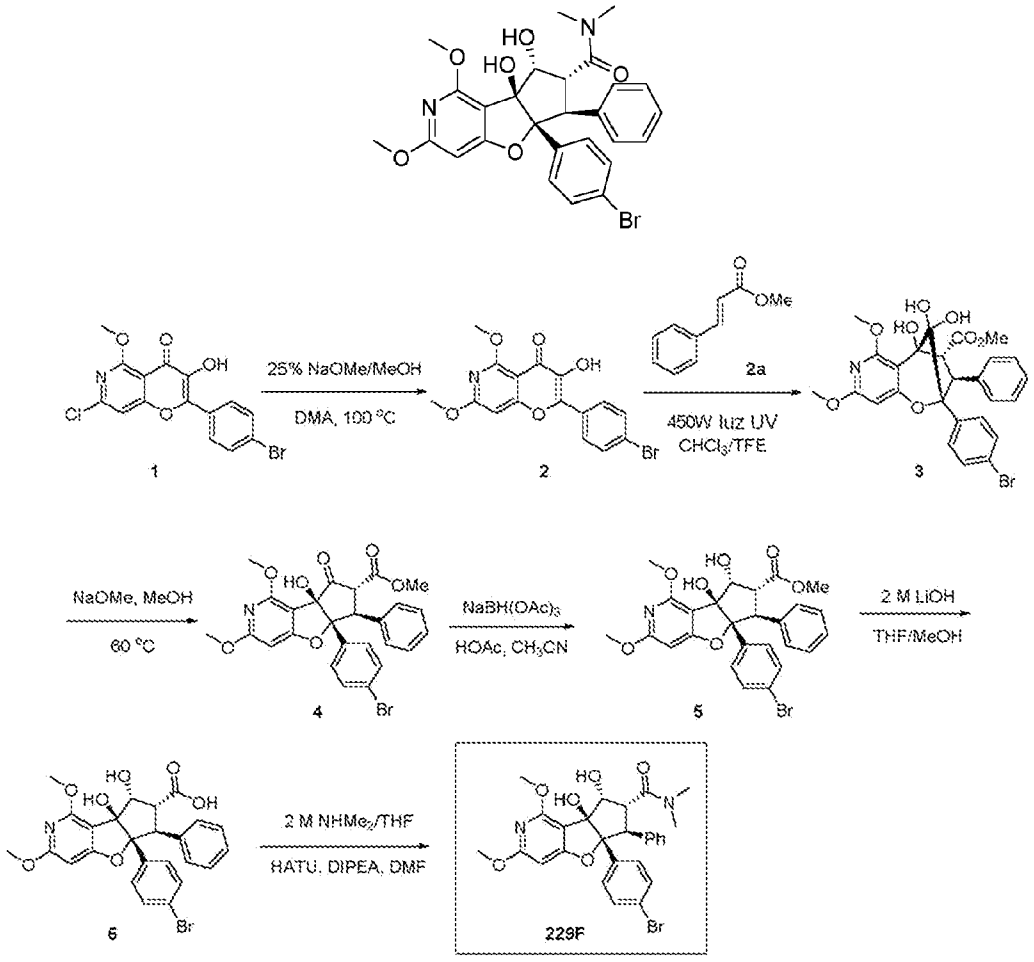


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 228F)

Una suspensión de *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (**1**, sal de ácido trifluoroacético, 11 mg, 0.021 mmol), zinc (1 mg, 0.011 mmol) y cianuro de zinc (8 mg, 0.067 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) y agua (0.05 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron Dppf (1 mg, 0.002 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1 mg, 0.001 mmol). La reacción se trató en el microondas a 120ºC durante 0.5 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó por RP-HPLC (C18, ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo/agua = 15-45%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*b*]piridina-8-carbonitrilo (Comp. Nº 228F, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.5 mg, 25%; MS (ESI) *m/z* 471.1 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.03 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

Ejemplo 229

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 229F)



Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5,7-dimetoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**2**)

A una disolución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (**1**, 399 mg, 1.04 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (9 ml) se añadió gota a gota metóxido sódico (25% en metanol, 0.72 ml, 3.13 mmol). La reacción se agitó a 100ºC durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por adición de disolución saturada de cloruro amónico. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5,7-dimetoxi-4*H*-pirano[3,2-*c*]piridin-4-ona (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 226 mg, 57%; MS (ESI) *m/z* 380.1[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5,10,10-trihidroxi-6,8-dimetoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**3**)

La 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5,7-dimetoxi-4*H*-pirano[3,2-*c*]piridin-4-ona (**2**, 80 mg, 0.21 mmol) y cinamato de metilo (**2a**, 343 mg, 2.12 mmol) se disolvieron en cloroformo (3.5 ml) y trifluoroetanol (2.8 ml). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se irradió con 450 W de luz UV a 0ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-5% después 100%) para separar el cinamato. El compuesto bruto se usó directamente para la siguiente etapa. Rendimiento: 130 mg, bruto; MS (ESI) *m/z* 540.2[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1,3-dimetoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**4**)

Se añadió metóxido sódico (25% en metanol, 0.16 ml, 0.70 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5,10,10-trihidroxi-6,8-dimetoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**3**, 130 mg, 0.23 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 40 min y después se separó el disolvente. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro amónico y diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto bruto. Rendimiento: 126 mg, bruto; MS (ESI) *m/z* 540.2[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**5**)

A una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1,3-dimetoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (126 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0.13 ml, 2.33 mmol) y después triacetoxiborohidruro sódico (247 mg, 1.17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió lentamente disolución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) y la mezcla resultante se repartió entre agua y diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-45%) para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. Rendimiento: 74 mg, 58%; MS (ESI) *m/z* 542.1[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**6**)

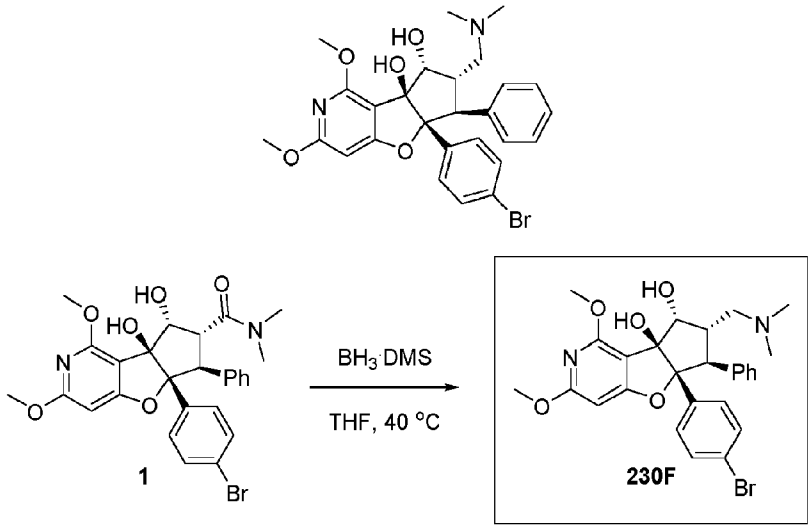
A una disolución de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (68 mg, 0.12 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió disolución de hidróxido de litio 2 M (2 ml, 4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con agua y diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 71 mg, bruto; MS (ESI) *m/z* 530.2[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 229F)

A una disolución agitada del ácido *rac*-(5aR,6S,7F,8F,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (71 mg, 0.13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente se añadieron HATU (54 mg, 0.14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.04 ml, 0.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió dimetilamina (disolución 2 M en tetrahidrofurano) (0.2 ml, 0.40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-90%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8F,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-*N,N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (Comp. Nº 229F) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 64 mg, 86%; MS (ESI) *m/z* 557.3 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 4H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 230

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 230F)

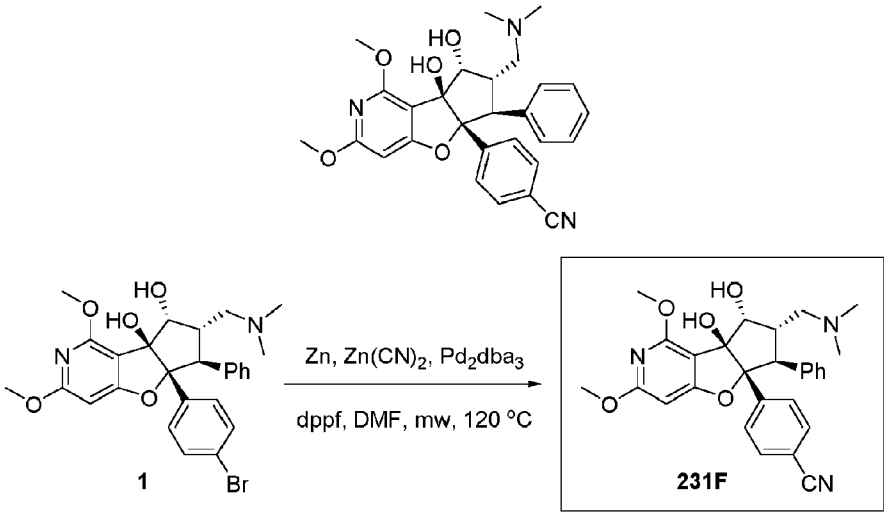


Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6, 7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 230F)

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.08 ml, 0.86 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-*N*,*N*-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (48 mg, 0.086 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente.. La reacción se calentó a 40ºC. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota metanol (3 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 70ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por columna de intercambio iónico Phenomenex Strata para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 230F) como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg, 75%; MS (ESI) *m/z* 543.2[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H).

Ejemplo 231

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F)

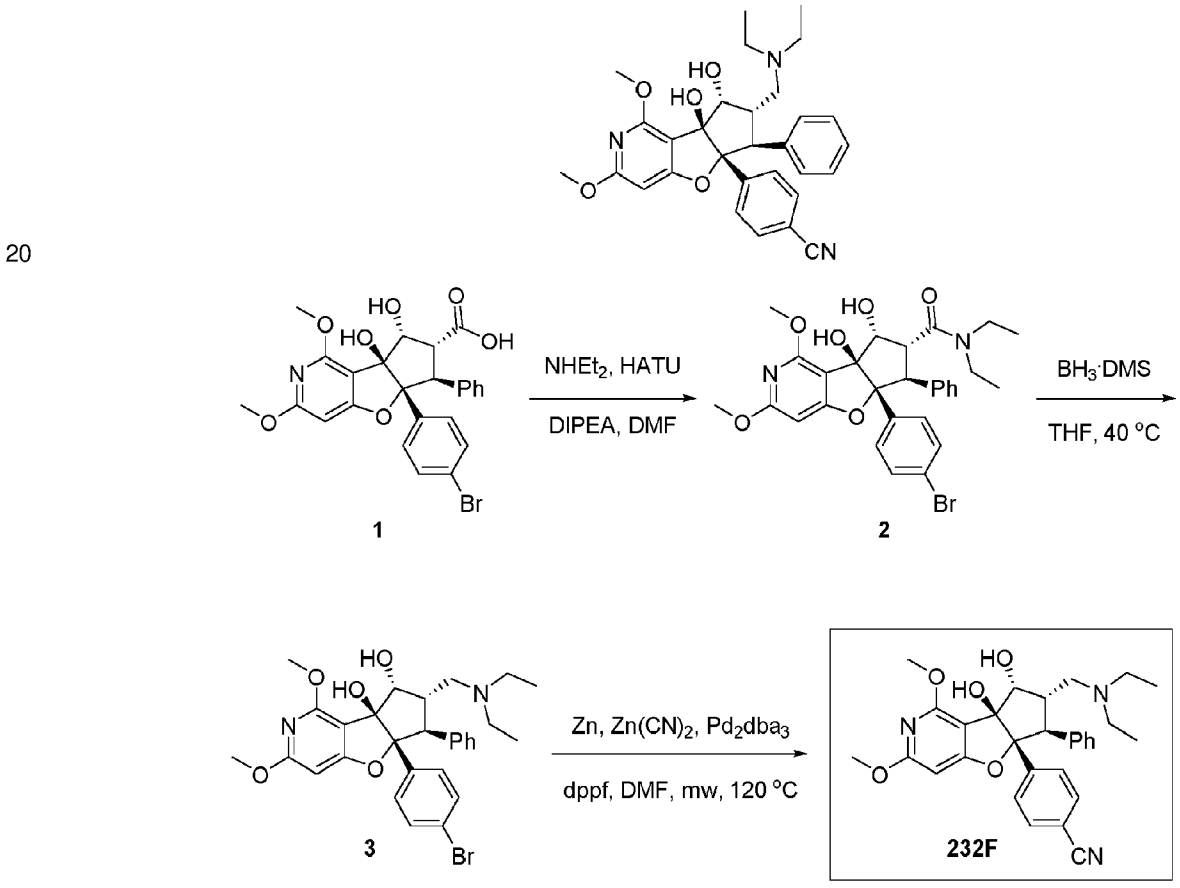


Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F)

Una mezcla de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (30 mg, 0.055 mmol), cianuro de zinc (20 mg, 0.17 mmol) y zinc en polvo (4 mg, 0.055 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.50 ml) y agua (0.05 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5 mg, 0.0055 mmol) y dppf (6 mg, 0.011 mmol). La reacción se trató en el microondas a 120ºC durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por RP-HPLC (C18, acetonitrilo/agua = 15-35%) para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 11 mg, 41%; Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 X 250) mm, 5 µ] en CO_2/MeOH/TEA(60:40:0.2), Pico 1 (Comp. Nº 231F, 1.56 g), Rt = 1.958 min, ee: 99.74%, [α]D -38.8° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 488.20[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.49 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.03 (s ancho, 1H), 4.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.96 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H). Pico-2 (1.55 g), R_t = 3.90 min, ee: 99.66%, $[\alpha]_D$ +34.5° (c 0.20, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 488.20[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.49 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.03 (s ancho, 1H), 4.42 (d, *J* = 4.12 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.73 (d, *J* = 14.12 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (d, *J* = 9.68 Hz, 1H).

Ejemplo 232

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 232F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**)

Se añadió HATU (19 mg, 0.050 mmol) a una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (25 mg, 0.047 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 min, se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.01 ml, 0.071 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió dietilamina (0.15 ml, 1.42 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-90%) para proporcionar la *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-*N*,*N*-dietil-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (**2**) como un sólido

amarillo claro. Rendimiento: 30 mg, 100%; MS (ESI) *m/z* 585.4[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

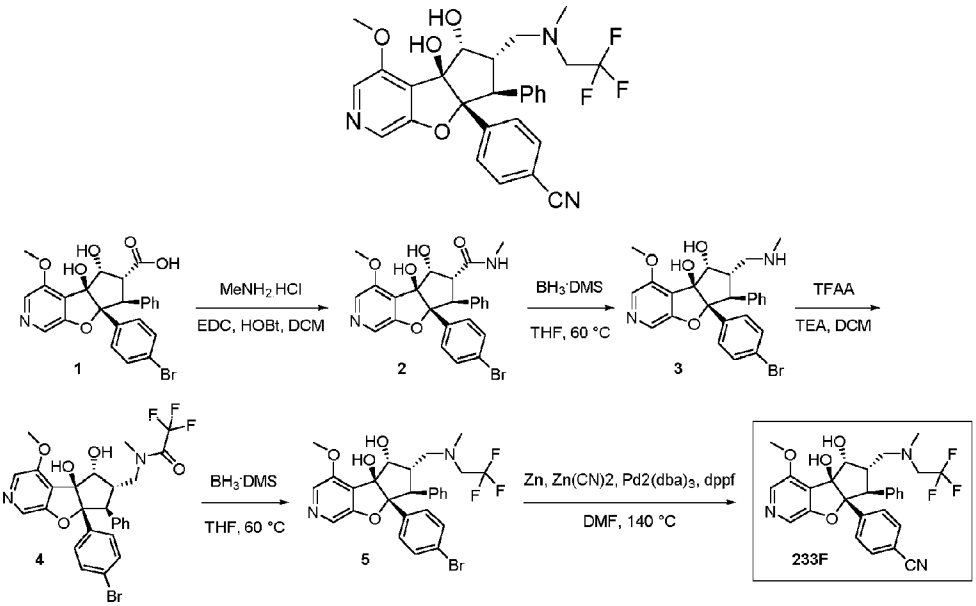
Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.05 ml, 0.51 mmol) a una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-*N,N*-dietil-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (**2**, 30 mg, 0.051 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40ºC durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota metanol (3 ml). La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 70ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por columna de intercambio iónico Phenomenex Strata para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 35 mg, 100%; MS (ESI) *m/z* 569.4[M+1]$^+$;

Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 232F)

Una mezcla de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (10 mg, 0.018 mmol), cianuro de zinc (6 mg, 0.053 mmol) y zinc en polvo (1 mg, 0.018 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.50 ml) y agua (0.050 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2 mg, 0.0018 mmol) y dppf (2 mg, 0.0035 mmol). La reacción se trató en el microondas a 120ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por RP-HPLC (C18, acetonitrilo/agua = 15-35%) para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 232F) como un sólido blanco. Rendimiento: 4 mg, 44%; MS (ESI) *m/z* 516.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15-6.94 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

Ejemplo 233

4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7S,7*a*R)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 233F)



Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.65 g, 1.3 mmol) en diclorometano (10.0 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.3 g, 1.9 mmol), hidroxibenzotriazol (0.26 g, 1.9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.7 ml, 3.9 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de metilamina (0.26 g, 3.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó

por Combi-flash (12 g columna RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g, 90%; MS (ESI) *m/z* 511.36 $[M+1]^+$, UPLC: 97.28%.

Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2,** 0.6 g, 1.2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.0 ml, 11.7 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 3 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 80ºC durante 16 h. Los disolventes se concentraron y el sólido obtenido se secó para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.45 g, 77%; MS (ESI) *m/z* 496.37$[M-1]^-$, UPLC: 93.46%

Síntesis de *rac-N*-(((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (**4**)

A una disolución de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**3**, 0.8 g, 1.6 mmol) en diclorometano (5.0 ml), se añadieron anhídrido trifluoroacético (0.4 g, 1.9 mmol) y trietilamina (0.7 ml, 4.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 minutos y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por Combi-flash (columna de 12 g RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac-N*-(((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.4 g, 43%; MS (ESI) *m/z* 579.20$[M+1]^+$ UPLC: 82.36%.

Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**5**)

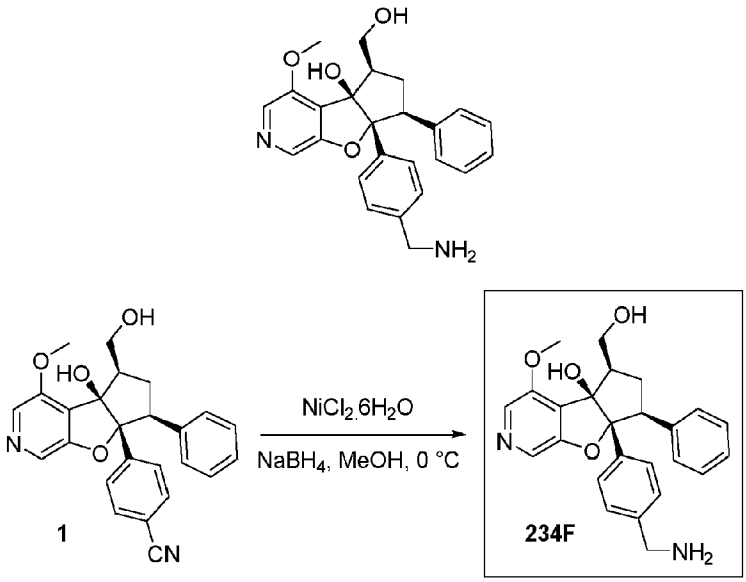
A una disolución de *rac-N*-(((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida (**4**, 0.2 g, 0.3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.3 ml, 3.7 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 6 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 90ºC durante 16 h. Los disolventes se concentraron y el sólido obtenido se secó para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**5**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.15 g, 77%; MS (ESI) *m/z* 579.2$[M+1]^+$, UPLC: 89.22%.

Síntesis de 4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 233F)

A una mezcla de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**5**, 0.15 g, 0.26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (182 mg, 1.55 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4.0 mg, 0.008 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (7.0 mg, 0.08 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 16 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró. El sólido bruto se purificó por Combi-flash (columna de 12 g RediSep) usando acetato de etilo en hexanos al 30% como eluyente. Después se llevó a la HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.10 g, 73%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 × 250) mm] usando n-Hexano/EtOH (90/10) (v/v) Fase móvil. Pico 1 (21 mg), $[\alpha]_D$ -13.0° (c 0.2, $CHCl_3$), R_t = 12.65 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 526.45 $[M+1]^+$; UPLC: 99.29%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.7 Hz,1H), 4.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.42-2.75 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 11.0 Hz,1H). Pico 2 (Comp. Nº 233F, 22 mg),$[\alpha]_D$ +14.5° (c 0.2, $CHCl_3$), R_t = 17.019 min, ee >99%. MS (ESI) *m/z* 526.42$[M+1]^+$; UPLC: 99.42%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.4 Hz,1H), 4.50 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0, 1H), 3.42-2.73 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H).

Ejemplo 234

Rac-(4*bR*,5*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4*b*-ol (Comp. Nº 234F)

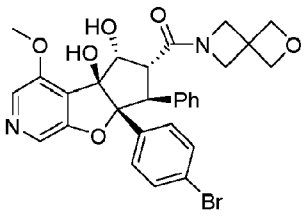


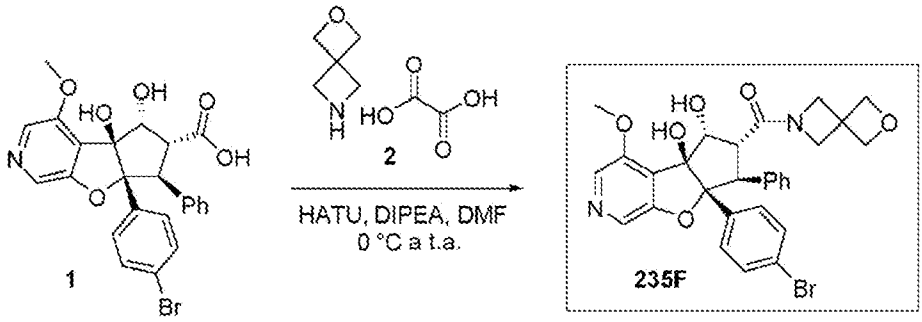
Síntesis de *rac*-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 234F)

A una disolución de *rac*-4-((4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (**1**, 0.050 g, 0.120 mmol) en metanol (1 ml) a 0ºC, se añadió cloruro de níquel(II) hexahidrato (0.028 g, 0.12 mmol) seguido borohidruro sódico (0.0091 g, 0.24 mmol) a la misma temperatura. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con agua helada, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4*b*-ol (Comp. Nº 234F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.005 g, 10% (racémico); MS (ESI) *m/z* 419.29[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.59 (s ancho, 1H), 4.05-4.02 (dd, *J* = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H).

Ejemplo 235

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (Comp. Nº 235F)



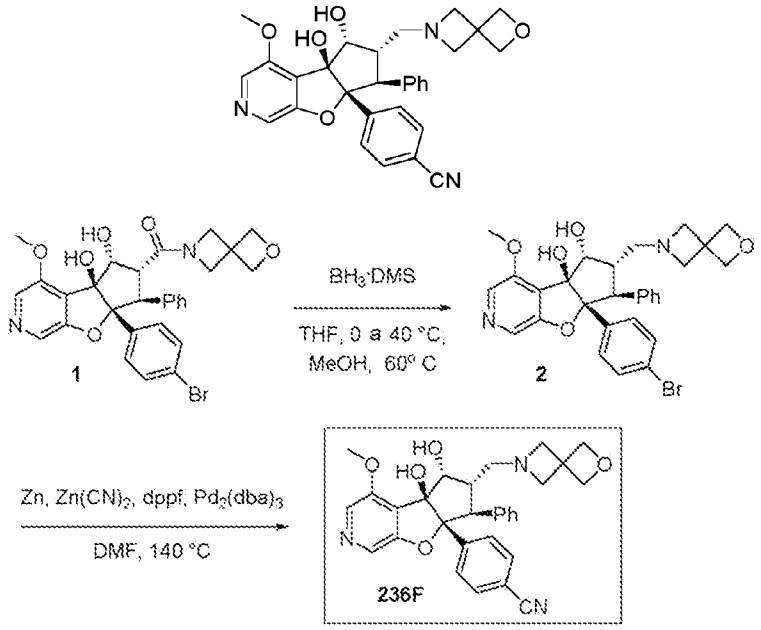


Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (Comp. Nº 235F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.0 g, 2.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), se añadieron HATU (2.29 g, 6.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.80 ml, 10.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (**2**, 1.44 g, 5.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RedisSep) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (Comp. Nº 235F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.85 g, 73%; MS (ESI) *m/z* 579.25[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 4H), 6.97-6.90 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.79 (dd, J = 5.2Hz, 13.9 Hz, 1H).

Ejemplo 236

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 236F)



Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (**1,** 0.89 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.23 ml, 3.0 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 60ºC durante 4 h. Los disolventes se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto

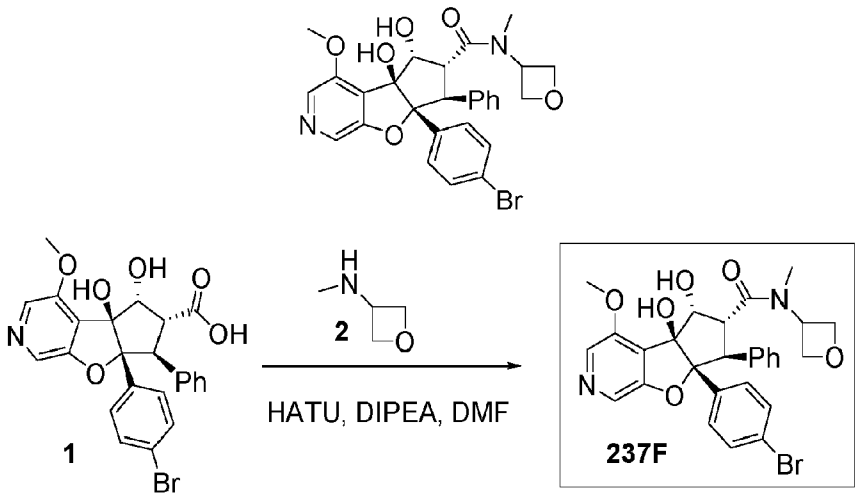
se purificó por combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 7% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4*b*,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 565.72[M+1]$^+$

Síntesis de *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 236F)

A una mezcla de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4*b*,5-diol (**2**, 0.55 g, 0.97 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (670 mg, 5.89 mmol) y zinc en polvo (62 mg, 0.97 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (139 mg, 0.19 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (266 mg, 0.29 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 2.5 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.15 g, 30%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm] usando *n*-Hexano/EtOH = 50/50 (v/v) Fase móvil. Pico 1 (Comp. Nº 236F, 40 mg); $[\alpha]_D$ -99.1° (c 0.29, $CHCl_3$), R_t = 5.661 min, ee 99.90%. MS (ESI) *m/z* 512.28[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (s ancho, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 4.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H). Pico-2 (34 mg); $[\alpha]_D$ + 23.0° (c 0.259, $CHCl_3$), R_t = 22.48 min, ee 99.30%. MS (ESI) *m/z* 512.24 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (s ancho, 1H), 4.60-4.56 (m, 4H), 4.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H).

Ejemplo 237

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 237F)



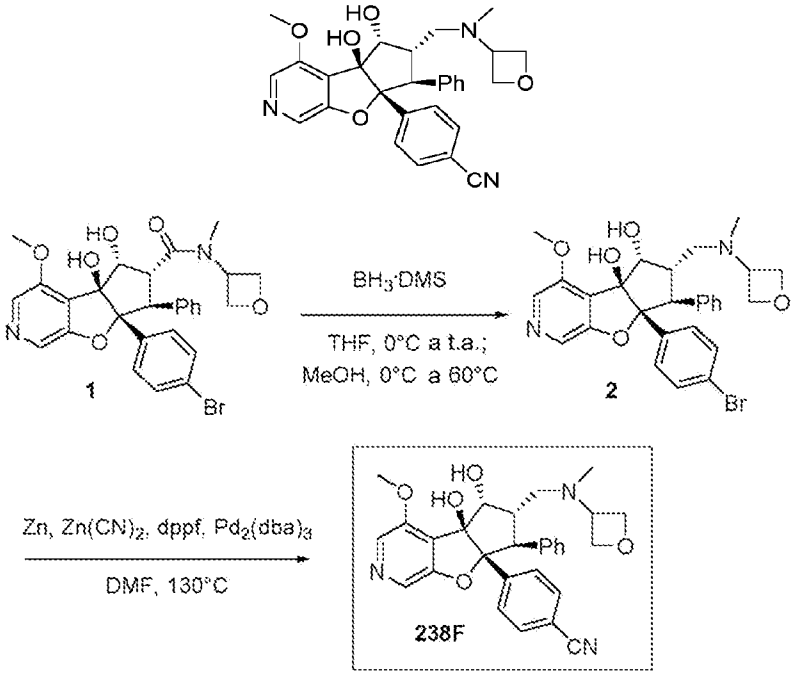
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 237F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.0 g, 2.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*'-tetrametiluronio (2.29 g, 6.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.80 ml, 10.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió *N*-metiloxetan-3-amina (**2**, 1.44 g, 5.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 237F) como un sólido blanco.

Rendimiento: 0.94 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 567.25[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 3H), 5.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.97- 4.75 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 3H), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.96 (s, 1H).

Ejemplo 238

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 238F)



Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (1, 0.55 g, 0.97 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.18 ml, 1.94 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 60ºC durante 4 h. Los disolventes se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-7% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-*7a-(4*-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.16 g, 29%; MS (ESI) *m/z* 553.12[M+1]$^+$

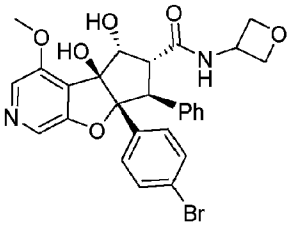
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 238F)

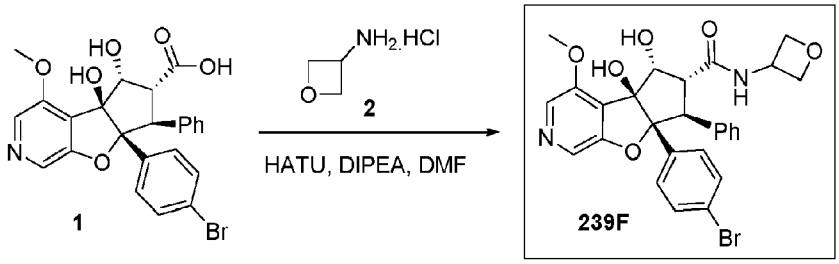
A una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.31 g, 0.56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (0.656 g, 5.61 mmol) y zinc (0.003 g, 0.05 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0.093 g, 0.168 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.154 g, 0.168 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 130ºC durante 2.5 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-10% como eluyente. El producto obtenido se purificó más por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.036 g, 13%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 × 250) mm] usando *n*-Hexano/EtOH = 70/30 (v/v) Fase móvil. Pico 1 (9 mg); R_t = 7.54, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 500.33[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.0-6.98 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 3H), 4.43-4.36 (m, 2H),

3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 5.92 Hz, 1H), 3.19 (s ancho, 1H), 2.56 (s ancho, 1H) 2.20 (s, 3H), 1.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H); Pico 2 (Comp. Nº 238F, 8 mg); R_t = 11.54, ee >99%; MS (ESI) m/z 500.30[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.0-6.98 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 3H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.56 (s ancho, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 239

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 239F)



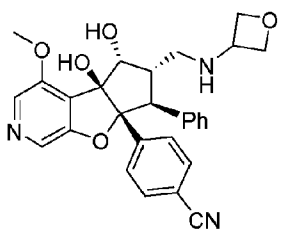


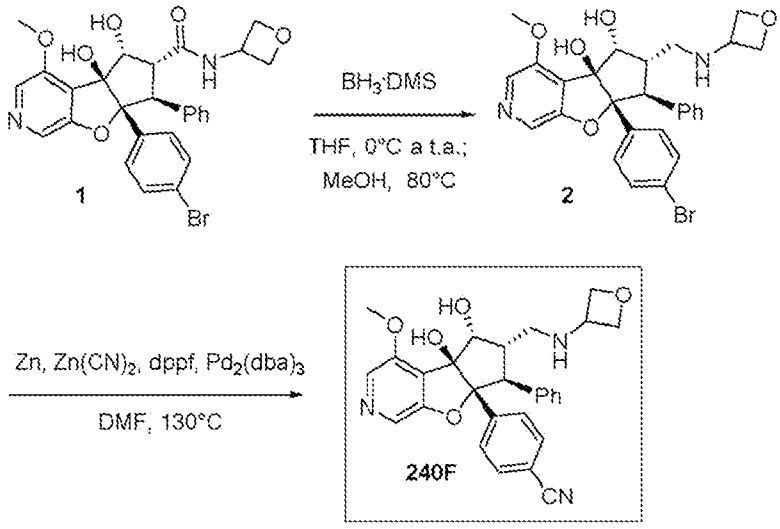
Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 239F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.5 g, 3.0 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (3.43 g, 9.0 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.7 ml, 15.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de oxetan-3-amina (**2**, 0.82 g, 7.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-3% como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar la *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 239F) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.1 g, 66% ; MS (ESI) m/z 553.19[M+1]$^+$, UPLC: 99.82%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 7H), 5.67 (s, 1H), 5.14 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 4H), 4.42 (t, J = 5.8 Hz,1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

Ejemplo 240

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 240F)





Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

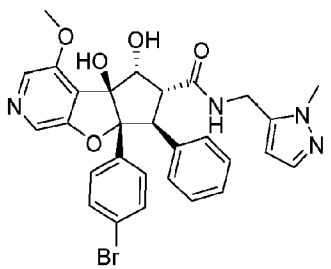
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.0 g, 1.8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.5 ml, 5.4 mmol) a 0ºC. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 80ºC durante 6 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con gradiente de metanol en diclorometano al 1-5%. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y se secaron a vacío para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.12 g, 12%; MS (ESI) *m/z* 539.37[M+1]$^+$, UPLC: 50.27%

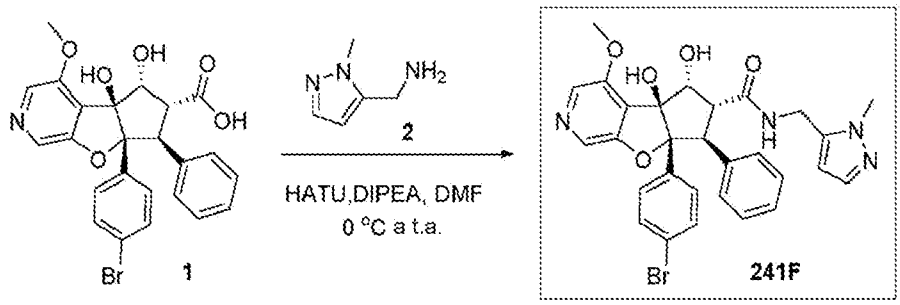
Síntesis de *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 240F)

A una mezcla de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**, 0.12 g, 0.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (26 mg, 2.2 mmol) y zinc (14 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (36.0 mg, 0.06 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (61.0 mg, 0.06 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró. El producto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo:hexanos al 30% como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 240F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.02 g, 18%, MS (ESI) *m/z* 486.24[M+1]$^+$; UPLC: 94.57%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.06 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 2.53-1.78 (m, 2H), 1.78 (s, 1H).

Ejemplo 241

*Rac*4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 241F)



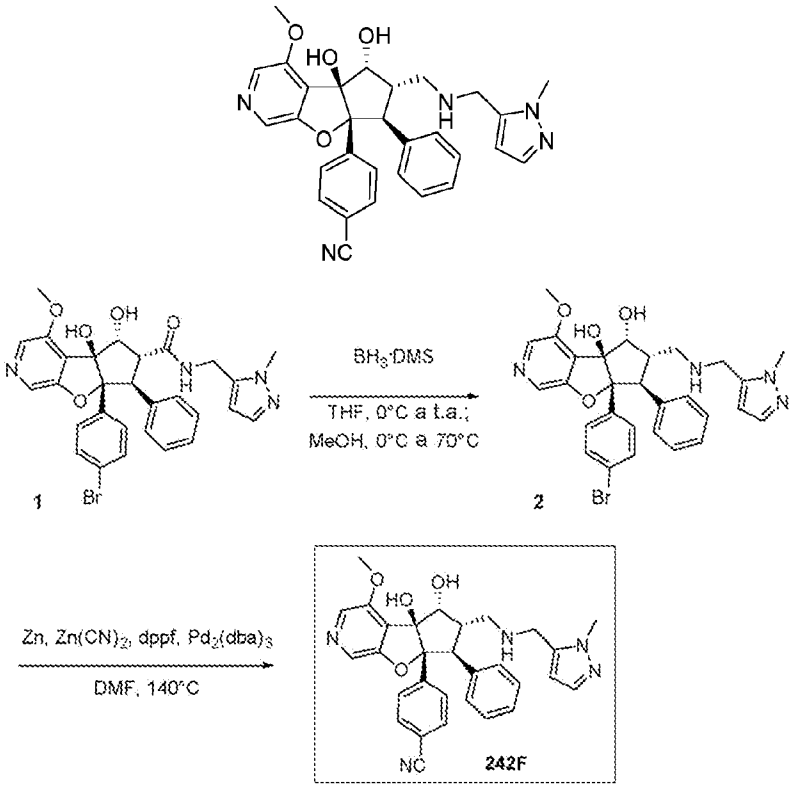


Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida. (Comp. Nº 241F)

A la disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.00 g, 2.01 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) a 0ºC, se añadieron HATU (1.14 g, 3.01 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.04 ml, 6.02 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanamina (**2**, 0.27 ml, 3.01 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 241F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.85 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 591.41[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.10-7.04 (m, 4H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.27 (s ancho, 1H), 4.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

Ejemplo 242

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 242F)



Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

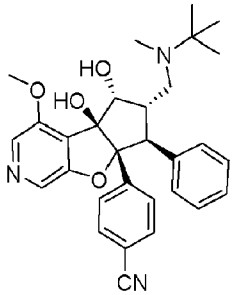
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.85 g, 1.43 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.36 ml, 14.37 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 72%; MS (ESI) *m/z* 577.28[M+1]$^+$

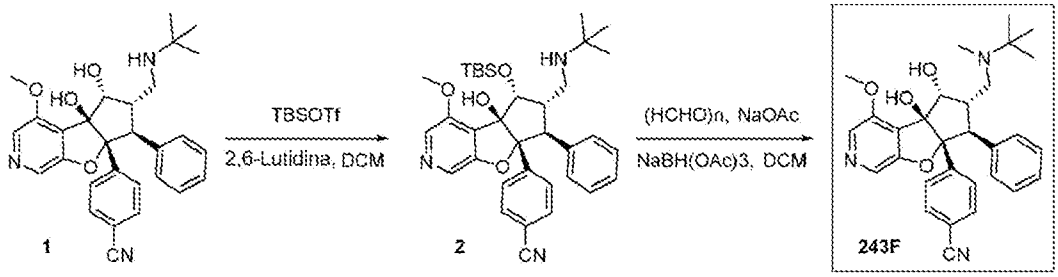
Síntesis de *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 242F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.65 g, 1.12 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.3 g, 11.2 mmol) y zinc en polvo (0.0085 g, 0.131 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.021 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.693 g, 0.6 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 8 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 242F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.59 g, 54% (racémico); Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ] en hexano/Etanol=40/60 (v/v). Pico 1 (70 mg), $[\alpha]_D$ +24.2° (c 0.252, $CHCl_3$), R_t = 5.47 min, ee: 99.60%; MS (ESI) *m/z* 524.28[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.25 (s ancho, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.29 (s ancho, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.84-3.69 (m, 7H). 3.17 (s ancho, 1H). Pico-2 (64 mg), $[\alpha]_D$ -21.0° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 10.36 min, ee :99.52%; MS (ESI) *m/z* 524.28[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.56 Hz, 2H), 7.25 (s ancho, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.98 (s ancho, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.28 (s ancho, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.80-3.69 (m, 7H). 3.17 (s ancho, 1H).

Ejemplo 243

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 243F)





Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((terc-butilamino)metil)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (**2**)

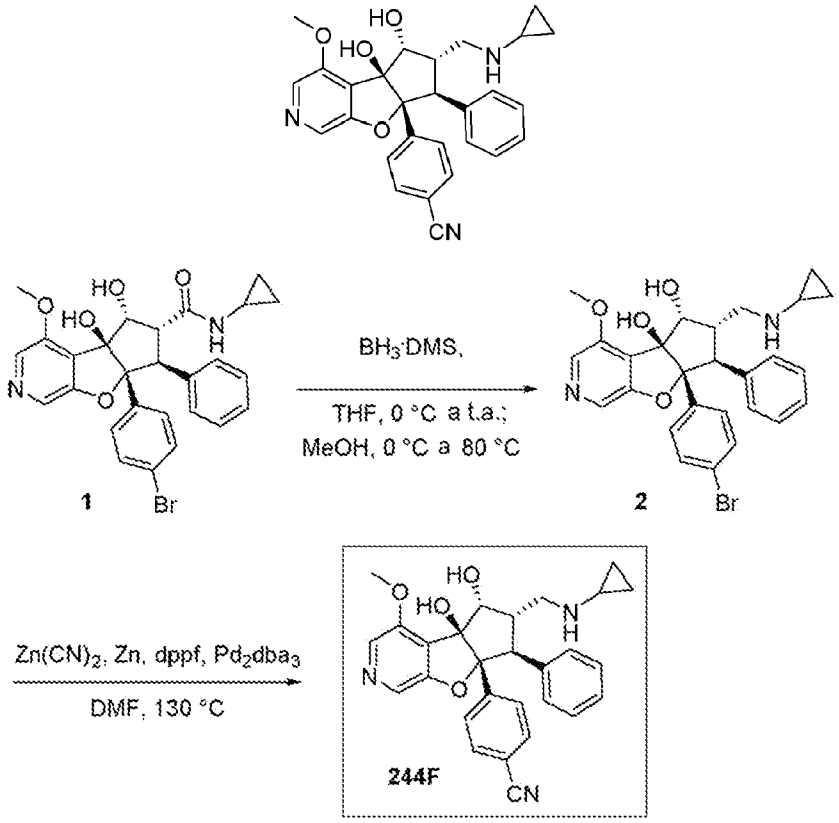
A una disolución de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**1**, 0.41 g, 0.84 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC, se añadieron 2,6-lutidina (0.24 ml, 2.10 mmol) y trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (0.30 ml, 1.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se siguió por TLC. Tras completarse, la mezcla de reacción bruta se usó como estaba para la siguiente etapa.

Síntesis de *rac*-4-((*4bS,5R,6S,7S,7aR*)-6-((terc-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 243F)

Una disolución de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butilamino)metil)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (**2**) (obtenido en la etapa previa) en diclorometano (10 ml) a 0ºC, se añadieron *p*-formaldehído (0.100 g, 3.36 mmol), acetato de sodio (0.68 g, 0.84 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.711 g, 3.36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con metanol en diclorometano al 10%. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y amoniaco metanólico 7 M en diclorometano al 0-6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)*-6-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.230 g, 55%; MS (ESI) *m/z* 500.52[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ], 0.1% de TEA en n-Hexano/IPA=70/30 (v/v) Pico 1 (50 mg), $[\alpha]_D$ +33.2° (c 0.28, $CHCl_3$), R_t = 7.94 min, ee : 99.88%; MS (ESI) *m/z* 500.37[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.32 (s ancho, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (s ancho, 1H), 2.73 (s ancho, 1H), 2.25-2.19 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). Pico-2 (Comp. Nº 243F, 52 mg) $[\alpha]_D$ -35.2° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 14.67 min, ee : 99.74%; MS (ESI) *m/z* 500.40[M+1]$^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.32 (s ancho, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (s ancho, 1H), 2.73 (s ancho, 1H), 2.25-2.19 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).

Ejemplo 244

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((ciclopropilamino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 244F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

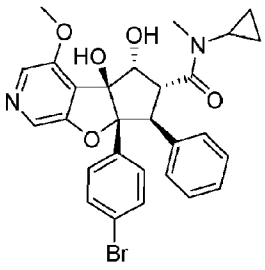
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.20 g, 22.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.1 ml, 22.3 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 68%; MS (ESI) 523.34 *m/z* $[M+1]^+$.

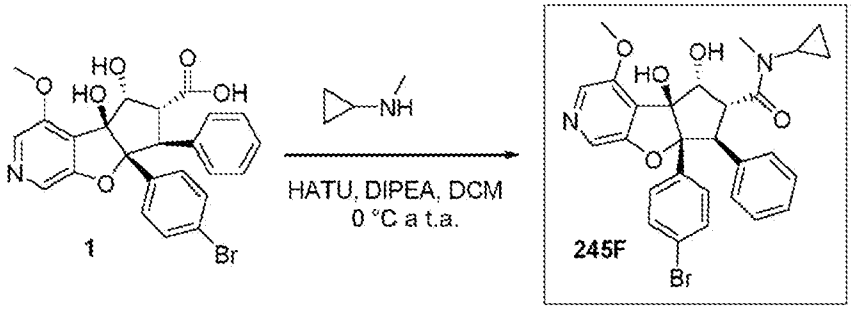
Síntesis de *rac*-4-((4b*S,5R,6S,7S,7aR*)-6-((ciclopropilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 244F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**, 0.3 g, 0.57 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.40 g, 3.4 mmol) y zinc en polvo (0.0044 g, 0.068 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0063 g, 0.011 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.015 g, 0.017 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 130ºC durante 25 min. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S,5R,6S,7S,7aR)-6-*((ciclopropilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 244F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.004 g, 14%; MS (ESI) *m/z* 470.35$[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 6.96 Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.14 (s ancho, 1H), 2.74 (s ancho, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.10 (s ancho, 1H), 0.38 (s ancho, 2H), 0.25 (s ancho, 2H).

Ejemplo 245

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 245F)





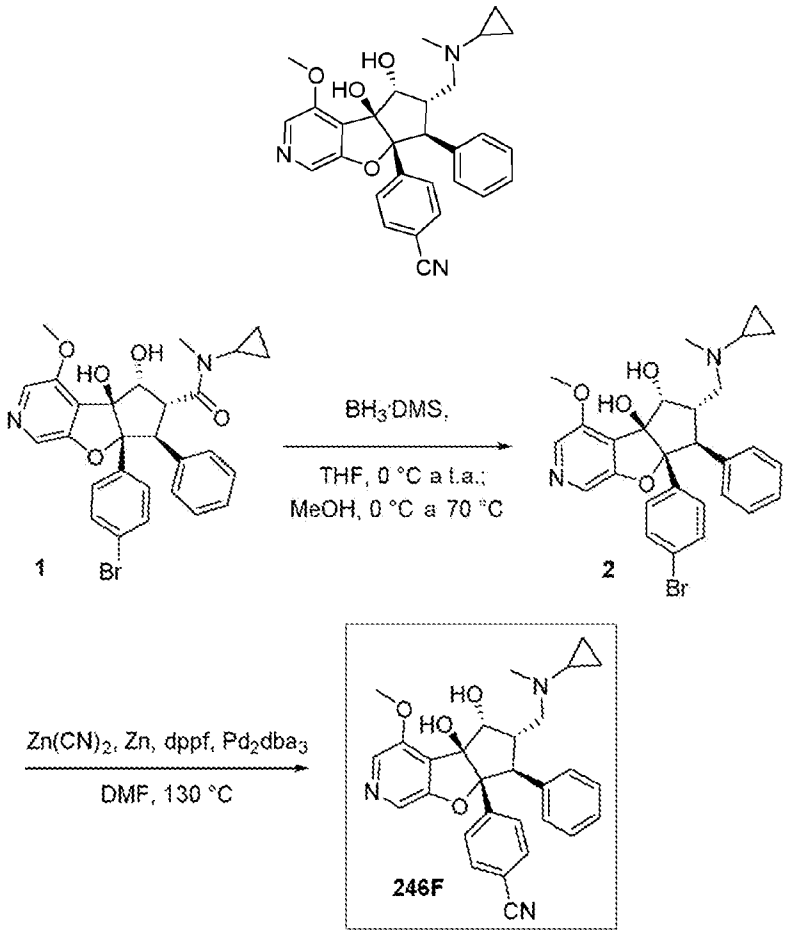
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 245F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.5 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (1.71 g, 4.52

mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.2 ml, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió N-metilciclopropanamina (0.97 g, 9.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 245F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 g, 78%; MS (ESI) *m/z* 551.25[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06-6.95 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (s ancho, 1H), 3.20 (s ancho, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H).

Ejemplo 246

Rac-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7*aH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7*a-il*)benzonitrilo (Comp. Nº 246F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

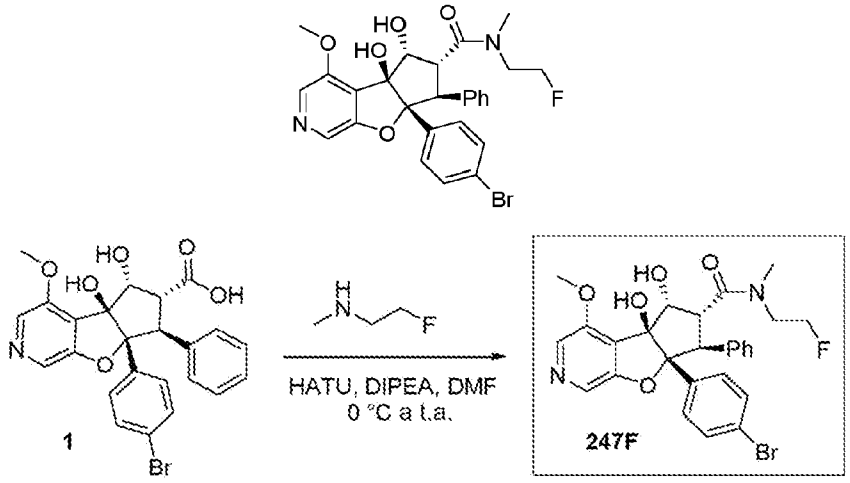
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-bromofenil)-*N*-ciclopropil-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.20 g, 2.17 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.06 ml, 21.7 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 64%; MS (ESI) 538.38 *m/z* [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 246F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**, 0.5 g, 0.93 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.53 g, 4.6 mmol) y zinc en polvo (0.0071 g, 0.12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.010 g, 0.019 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.026 g, 0.028 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 130ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 246F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.08 g, 17%; MS (ESI) m/z 484.34[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 14.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.43-4.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (*d, J* = 14.1 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H),1.62 (m, 1H), 0.49-0.36 (m, 4H).

Ejemplo 247

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 247F)

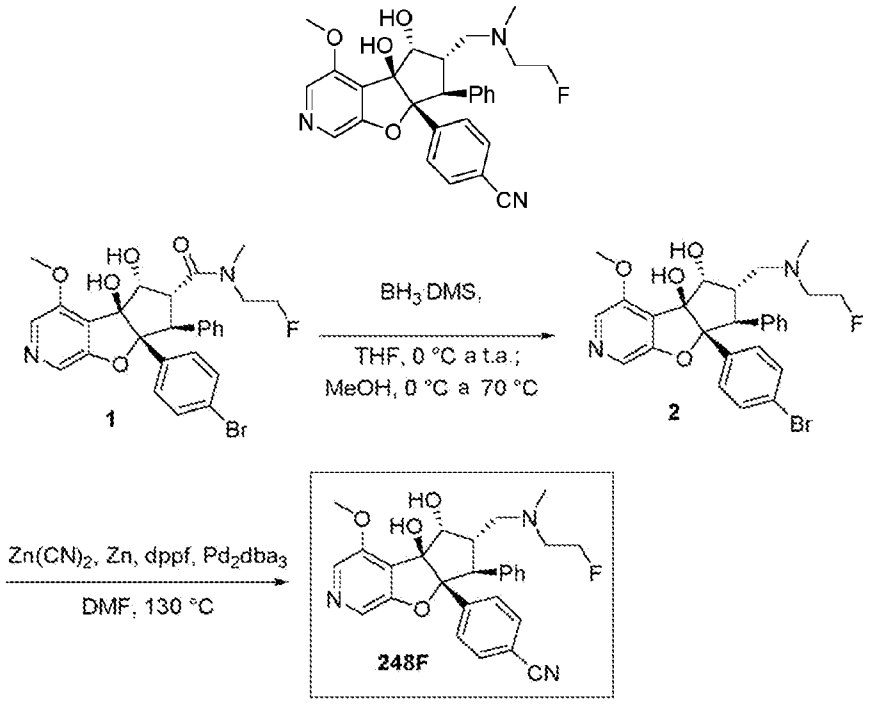


Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-e]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 247F)

A una disolución de ácido *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.01 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (15 ml) a 0ºC, se añadieron HATU (1.71 g, 4.51 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.66 ml, 9.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2-fluoro-*N*-metiletan-1-amina (1a, 0.510 g, 4.51 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2-fluoroetil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 247F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.15 g, 69%; MS (ESI) *m/z* 557.41[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.98-6.89 (m, 3H), 5.73 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 5.5, 17.4 Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.80 (s, 1H).

Ejemplo 248

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 248F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-cjpiridina-4b,5-diol (**2**)

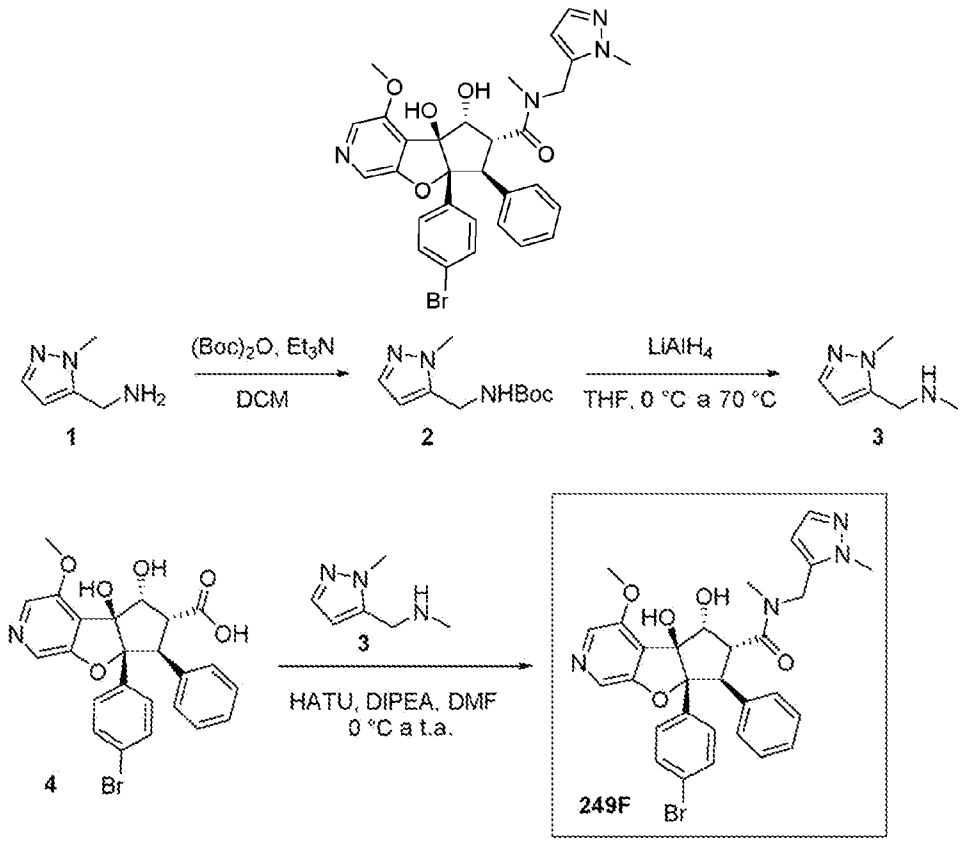
A una disolución de *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.15 g, 2.06 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.56 g, 20.63 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7*a*-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4*b*,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.60 g, (bruto), MS (ESI) *m/z* 543.25[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((*4bS,5R,6S,7S,7aR*)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 248F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7S,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2,** 1.20 g, 2.20 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (24 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.56 g, 13.24 mmol) y zinc en polvo (0.017 g, 0.264 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.032 g, 0.044 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.060 g, 0.066 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el *rac-4-*((*4bS,5R,6S,7S,7aR)*-6-(((*2*-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.180 g, 18%; MS (ESI) *m/z* 490.52[M+1]$^+$; Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [chiralpak ID (4.6 x 250) mm, 5 µ], CO_2/TEA al 0.1% en EtOH 80/20 V/V. Pico 1 (40 mg), $[\alpha]_D$ -17.3° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 4.970 min, ee: 99.54% MS (ESI) *m/z* 490.24 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.96 Hz 1H), 4.57 (s ancho, 1H), 4.50 (s ancho, 1H), 4.45 (s ancho, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 13.92 Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H). Pico 2 (Comp. Nº 248F, 57 mg), $[\alpha]_D$ +18.6° (c 0.276, $CHCl_3$), R_t = 5.948 min, ee: 95.18% MS (ESI) *m/z* 490.31 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.9 Hz 1H), 4.57 (s ancho, 1H), 4.50 (s ancho, 1H), 4.45 (s ancho, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.67-2.55(m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.16(m, 1H).

Ejemplo 249

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-((1-metil-1H-pirazot-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 249F)



Síntesis de ((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**2**)

A una disolución de (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanamina (**1**, 0.5 g, 4.5 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0.627 ml, 4.5 mmol) a 0ºC, se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (0.982 g, 4.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto obtenido se purificó por combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente. Las fracciones puras combinadas se concentraron para proporcionar el ((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**2**) como un líquido incoloro. Rendimiento: 0.61 g, 67%; MS (ESI) *m/z* 212.31 $[M+1]^+$.

Síntesis de *N*-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanamina (**3**)

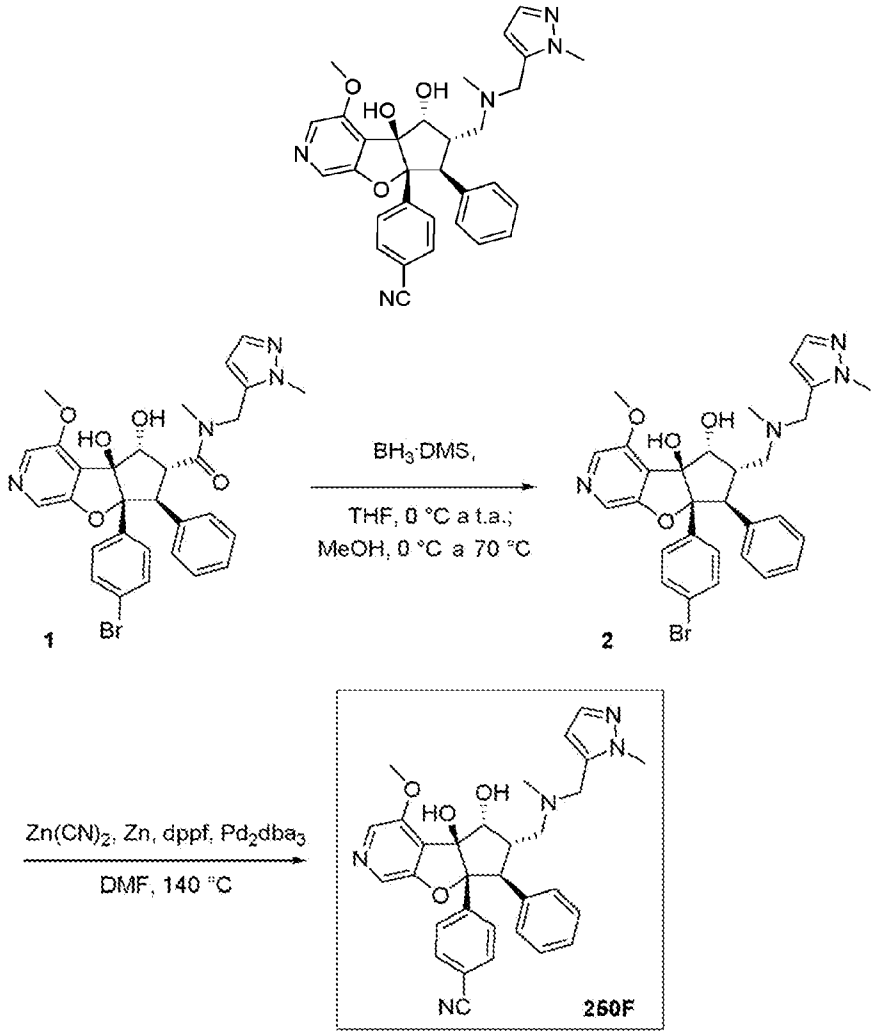
A una disolución del compuesto (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**2**, 0.6 g, 2.84 mmol) en tetrahidrofurano a 0ºC se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (11.36 ml, 11.36 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a 70 C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó lentamente por adición de hidróxido de sodio acuoso lentamente a lo largo de un periodo de 15 a 20 minutos. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través una almohadilla de Celite. El filtrado obtenido se secó sobre sulfato sódico anhidro se filtró y se concentró para obtener la *N*-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanamina pura (**3**). Rendimiento 0.305 g, 85.9%.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 249F).

A la disolución del ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**4**, 1.00 g, 2.01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0ºC, se añadieron HATU (2.29 g, 6.03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.81 g, 14.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió *N*-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanamina (**3**, 1.24 g, 10.06 mmol) a la misma temperatura y después la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría para obtener un sólido. El sólido obtenido se filtró, se secó y se trituró con pentano para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 249F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.90 g, 74%; MS (ESI) *m/z* 605.26$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) □ 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05-6.93 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.23 (s ancho, 1H), 4.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

Ejemplo 250

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 250F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.20 g, 1.98 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.7 ml, 29.8 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (40 ml) a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) Rendimiento: 0.75 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 589.51[M+1]$^+$.

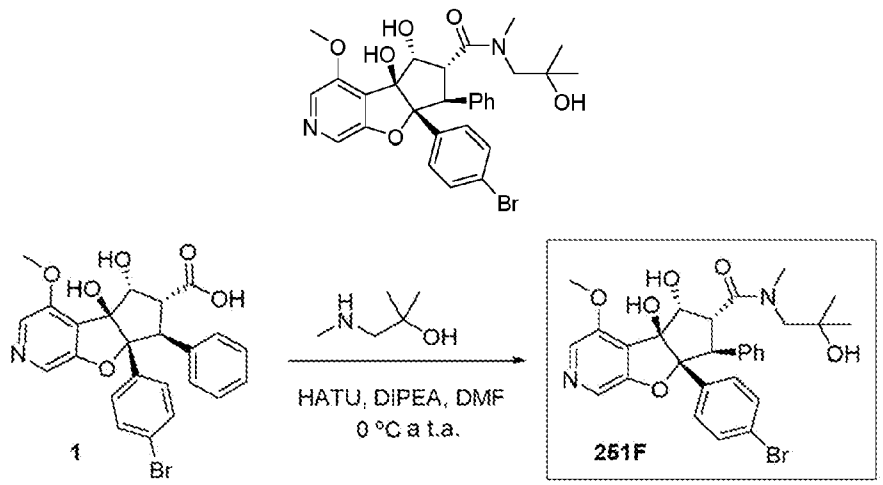
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 250F)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.75 g, 1.27 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.48 g, 12.7 mmol) y zinc en polvo (0.009 g, 0.131 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.014 g, 0.025 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.044g, 0.038 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 8 h. Tras completarse,

la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.28 g, 41%; Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK ID (4.6 X 250) mm,5 µ] en CO2/TEA al 0.1% en EtOH=(60/40) Pico 1 (Comp. Nº 250F, 83 mg), $[\alpha]_D$ -46.0° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 2.15 min, ee 99.76%; MS (ESI) *m/z* 538.36[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (s ancho, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.17 (s ancho, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H); Pico-2 (94 mg), [a]D +39.0° (c 0.309, $CHCl_3$), Rt = 2.59 min, ee 98.04%; MS (ESI) *m/z* 538.36 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 4.52 (s ancho, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.18 (s ancho, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 251

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 251F)

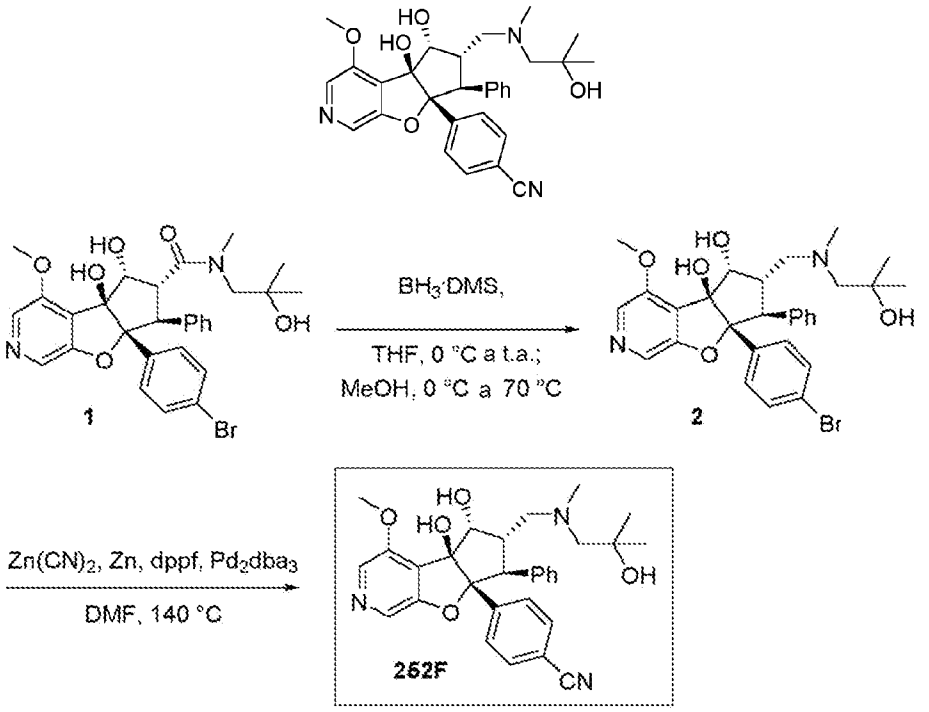


Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 251F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.01 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (15 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (1.71 g, 4.51 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.66 ml, 9.03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después se añadió 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol (1.550 g, 15.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 251F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.315 g, 82%; MS (ESI) *m/z* 583.38[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.14-6.91 (m, 7H), 5.09 -4.96 (m, 1H), 4.79 (s ancho, 1H), 4.59-4.40 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 4.84, 13.48 Hz, 1H), 3.88 (s ancho, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Ejemplo 252

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 252F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta(4,5]furo[2,3-cjpiridina-4b,5-diol (**2**)

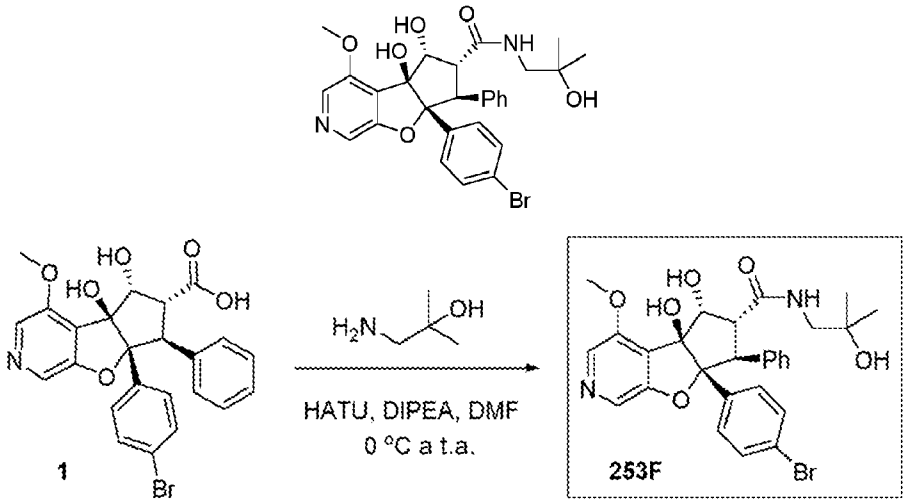
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.2 g, 2.05 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.34 g, 30.85 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, (bruto), MS (ESI) *m/z* 569.46[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c)piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 252F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 1.0 g, 1.75 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.23 g, 10.53 mmol) y zinc en polvo (0.057 g, 0.875 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.097g, 0.175 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.080g, 0.087 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 7 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac-4*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.273 g, 30%; MS (ESI) *m/z* 516.53[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µ], CO_2/TEA al 0.1% en MeOH (60/40). Pico 1 (88 mg), $[\alpha]_D$ -34.4° (c 0.45, $CHCl_3$), R_t = 1.929 min, ee: 99.92% MS (ESI) m/z 490.24 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29(s ancho, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). Pico 2 (Comp. Nº 252F, 95 mg), $[\alpha]_D$ +32.0° (c 0.30, $CHCl_3$), R_t = 3.157 min, ee: 98.9% MS (ESI) *m/z* 516.53 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) □ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (s ancho, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29(s ancho, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

Ejemplo 253

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 253F)

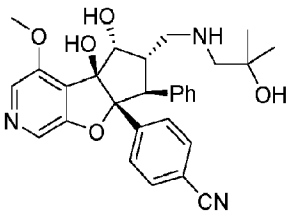


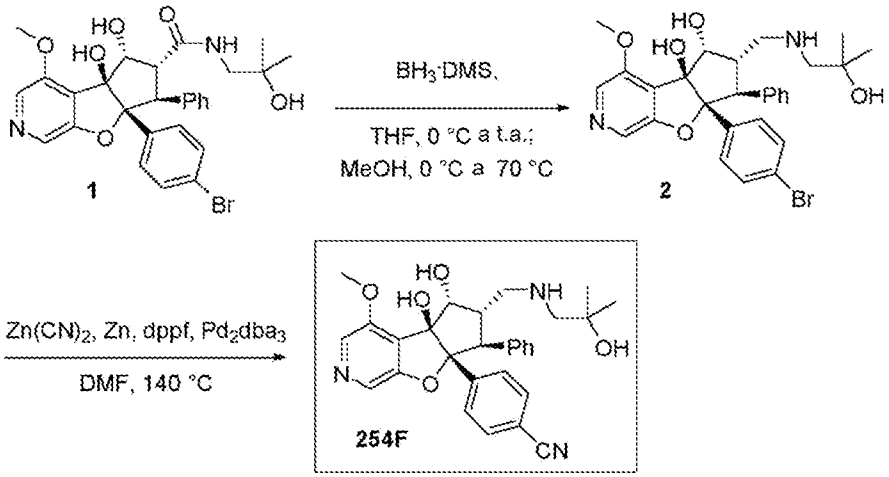
Síntesis de *rac*-(4bS,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 253F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.71 g, 4.51 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.16 g, 9.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0.804 g, 9.03 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-(4bS,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 253F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.80 g, 46%; MS (ESI) *m/z* 569.23[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.23 (s ancho, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.57 (s ancho, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.16 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 5.88 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Ejemplo 254

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 254F)





Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta(4,5]furo[2,3-cjpiridina-4b,5-diol (**2**)

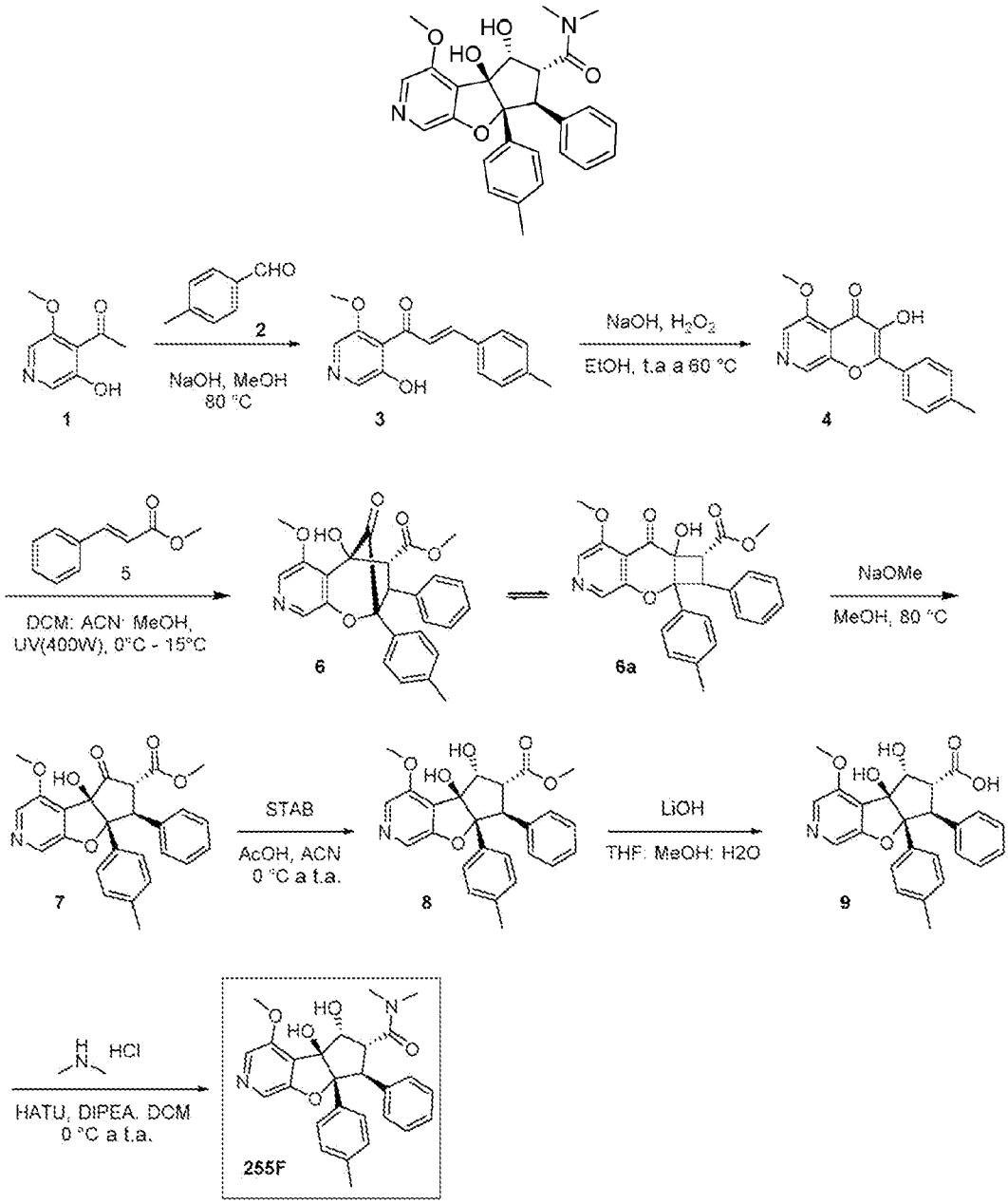
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.7 g, 1.22 mmol) en tetrahidrofurano seco (14 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.933 g, 12.29 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.559 g, 82%; MS (ESI) *m/z* 555.47[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 254F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.55 g, 0.99 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.175 g, 1.48 mmol) y zinc en polvo (0.0064 g, 0.099 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.072 g, 0.099 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.027 g, 0.029 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 3-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.250 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 502.29[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5µ] en TEA al 0.1% en n-Hexano/EtOH= 85/15 (V/V). Pico 1 (Comp. Nº 254F, 40 mg), $[\alpha]_D$ +5.20° (c 0.257, $CHCl_3$), R_t= 13.139 min, ee: 99.88%; MS (ESI) *m/z* 502.28[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 5.48 (s ancho, 1H), 4.55 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.18 (s ancho, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.55 (s ancho, 2H), 2.41(s, 1H), 2.30(s, 1H), 1.05 (s, 6H). Pico-2 (30 mg), $[\alpha]_D$ -9.2° (c 0.23, $CHCl_3$), R_t = 27.70 min, ee :99.16%; MS (ESI) *m/z* 502.28[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 5.48 (s ancho, 1H), 4.55 (s ancho, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.28 Hz, 1H), 3.17 (s ancho, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.55 (s ancho, 2H), 2.43 (s ancho, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 255

Rac-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 255F)



Síntesis de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**1**, 10.0 g, 59.8mmol) en metanol (250 ml), se añadió hidróxido de sodio (7.1 g, 179.6 mmol) seguido de adición de 4-metilbenzaldehído (**2**, 7.1 g, 59.8 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se trituró con pentano, y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 16.0 g, 99%; MS (ESI) *m/z* 270.12[M+1]$^+$.

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(*p*-tolil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona (**3**, 16.0 g, 59.4 mmol) en etanol (480 ml) a 0ºC, se añadió hidróxido de sodio (2.8 g, 71.3 mmol) seguido de adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (47.1 ml, 416.2 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60ºC. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~7 por adición de cloruro de hidrógeno 6 M. Después se filtró y se secó. El sólido obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 3-hidroxi-5-metoxi-2-(p-tolil)-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.8 g, 23.0%; MS (ESI) *m/z* 284.32[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(*p*-tolil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(*p*-tolil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**, 3.80 g, 13.5 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 21.93 g, 135.2 mmol) en diclorometano (300 ml), acetonitrilo (150 ml) y metanol (150 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 12 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(*p*-tolil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 5.0 g, bruto. MS (ESI) *m/z* 446.46 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4*bR*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(p-tolil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo bruto (**6**, 5.0 g) se suspendió en metanol (50 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (24 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con disolución acuosa de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4*bR*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 4.5 g, bruto. MS (ESI) *m/z* 446.46 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de *rac*-(4*bR*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (7, 4.50 g, 10.11 mmol) en acetonitrilo (45 ml) a 0ºC se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (21.93 g, 101.1 mmol) y ácido acético (5 ml, 101.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.5 g, 55.3%; MS (ESI) *m/z* 448.43 $[M+1]^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(*4bS,5R,6R,7S,7aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (**9**)

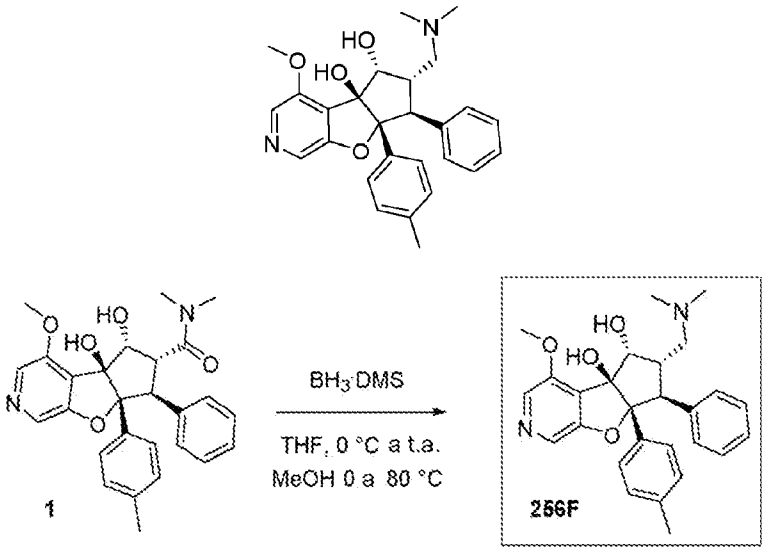
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**, 2.50 g, 5.59 mmol) en metanol:tetrahidrofurano:agua (2:1:1, 50 ml), se añadió hidróxido de litio (1.34 g, 55.9 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5*-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.0 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 434.26$[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 255F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**, 0.5 g, 1.15 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, (1.31 g, 3.77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.23 ml, 6.90 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.470 g, 5.77 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua helada. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 255F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.5 g, 94%; MS (ESI) *m/z* 461.29$[M+1]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 5H), 6.88-6.83 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.08 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.32 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.44 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 5.56 Hz, *J* = 13.48 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Ejemplo 256

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 256F)

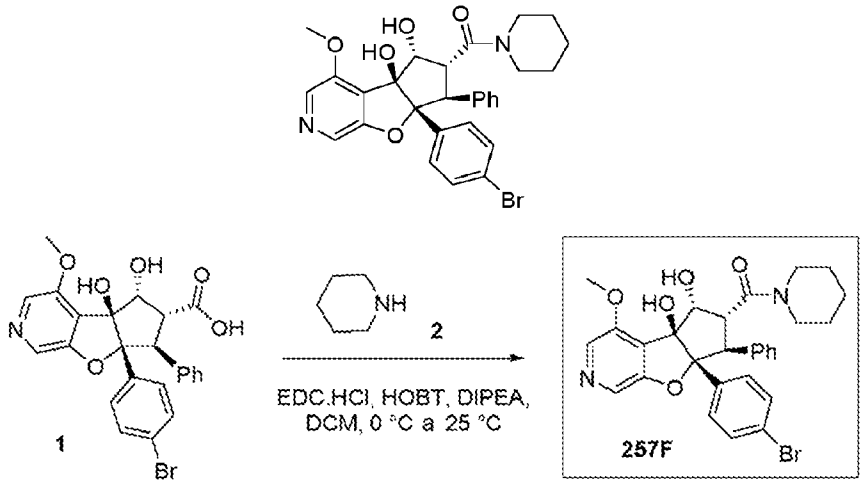


Síntesis de (4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 256F)

A una disolución de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.6 g, 1.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.48 ml, 19.5 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 10 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(*p*-tolil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 0.330 g. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 150) mm, 5 µ] en CO_2/TEA al 0.1% en EtOH= (60/40). Pico 1 (Comp. Nº 256F, 86 mg), $[\alpha]_D$ -32.0° (c 0.51, $CHCl_3$), R_t = 3.302 min, ee: 99.86%; MS (ESI) *m/z* 447.28[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 13.84 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 11.92 Hz, 1H); Pico-2 (87 mg), $[\alpha]_D$ +35.2° (c 0.269, $CHCl_3$), R_t = 4.149 min, ee: 99.90%; MS (ESI) *m/z* 447.28[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 13.84 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 11.92 Hz, 1H).

Ejemplo 257

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 257F)

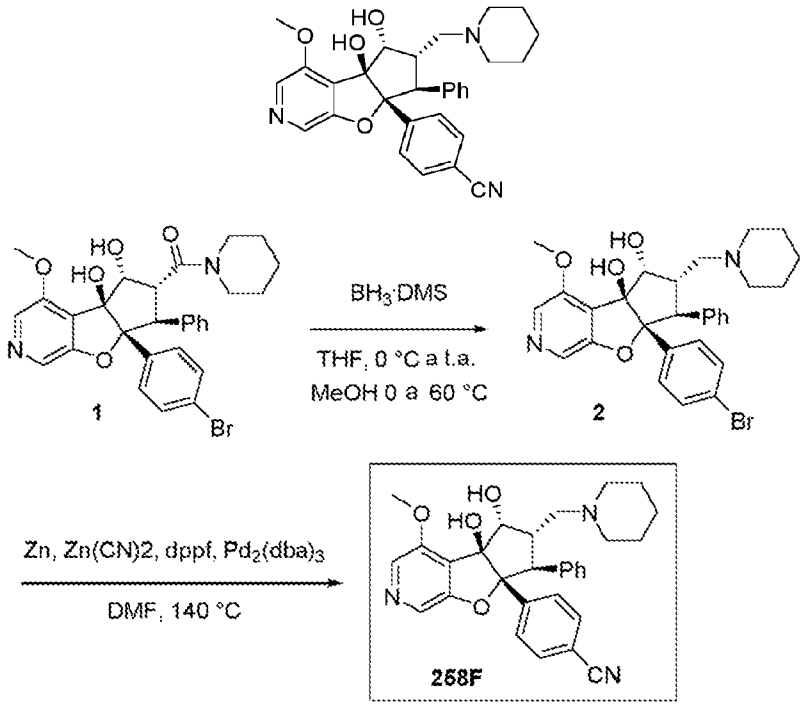


Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 257F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.0 g, 2.0 mmol) en diclorometano (25.0 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.16 g, 6.0 mmol), hidroxibenzotriazol (0.82 g, 6.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.5 ml, 12.2 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió piperidina (**2**, 0.297 g, 10.1 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*7a-(4*-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (Comp. Nº 257F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.80 g, 70%; MS (ESI) *m/z* 565.26[M+1]$^+$, UPLC: 99.79%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 4H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 4.9 Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s ancho, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 2H).

Ejemplo 258

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 258F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-5,6, 7, 7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (**1**, 0.80 g, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.2 ml, 16.0 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 60ºC durante 4 h. Los disolventes se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 7% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 60%; MS (ESI) *m/z* 551.1[M+1]$^+$

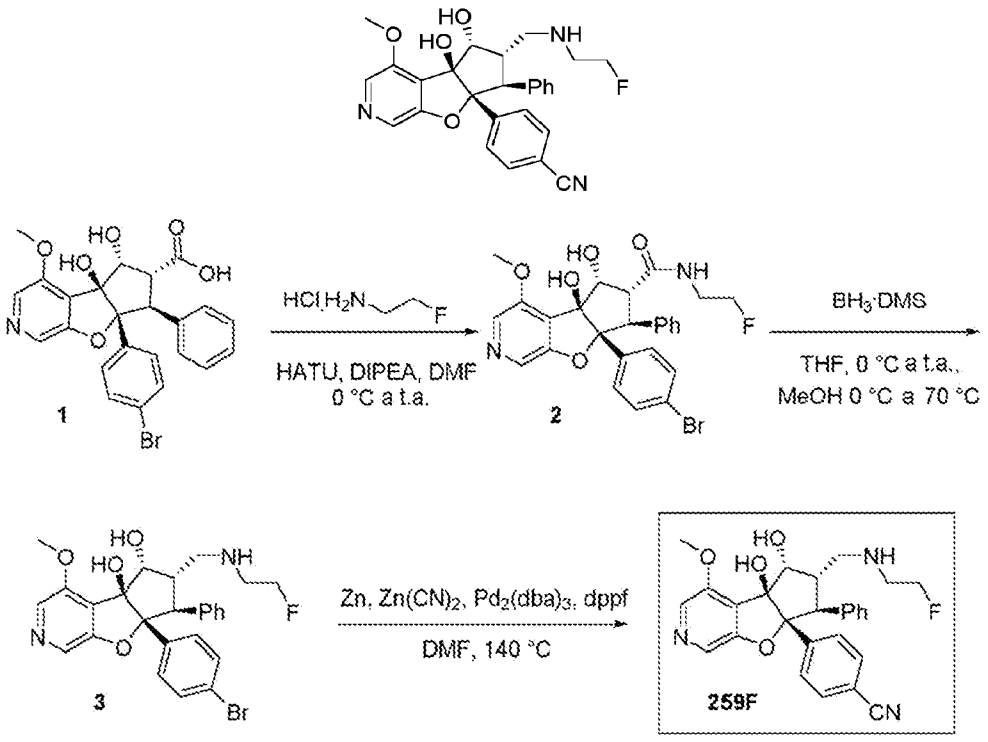
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 258F)

A una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.4 g, 0.72 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (0.508 g, 4.34 mmol) y zinc (0.047 g, 0.72 mmol) a temperatura ambiente y la

mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.092 g, 0.166 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.152 g, 0.166 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 2.5 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-10% como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-*4b,5*-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.350 g, 82%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm] usando TEA al 0.1% en *n*-Hexano/IPA(80/20) (v/v) fase móvil. Pico 1 (31 mg); $[\alpha]_D$ +11.5° (c 0.34, $CHCl_3$), R_t = 14.5, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 498.32 $[M+1]^+$; UPLC: 97.70%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.09 *(d, J* = 11.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.52-1.50 (m, 5H), 1.37 (s, 3H). Pico-2 (Comp. Nº 258F, 17 mg); $[\alpha]_D$ -10.4° (c 0.23, $CHCl_3$), R_t = 22.8, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 497.91 $[M+1]^+$; UPLC: 99.60%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) *d* 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.38 (s ancho, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 259

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 259F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.350 g, 0.702 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.5 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (0.40 g, 1.05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.34 ml, 2.10 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se añadió hidrocloruro 2-fluoroetan-1-amina (0.349 g, 3.51 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*7a-(4*-bromofenil)-*N*-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.34 g, 89%; MS (ESI) *m/z* 543.39$[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

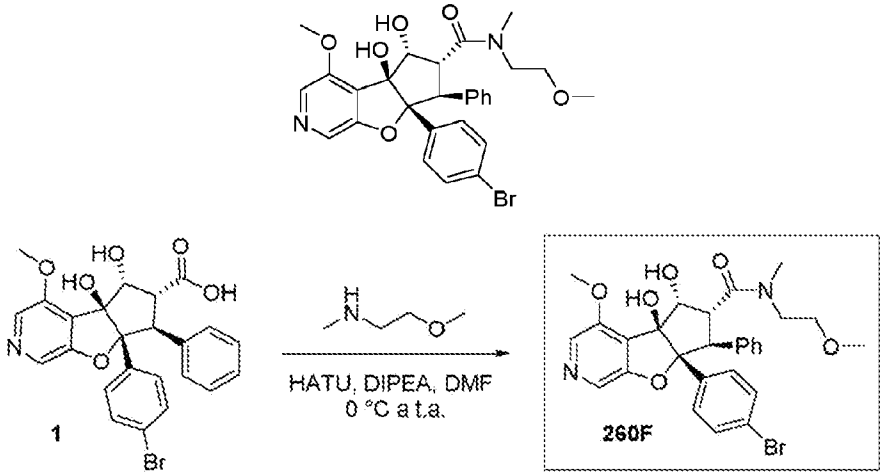
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2**, 0.34 g, 0.626 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.951 g, 12.52 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se llevó a la cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.250 g, 76%; MS (ESI) *m/z* 529.42[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 259F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**, 0.25 g, 0.472 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.083 g, 0.708 mmol) y zinc en polvo (0.003 g, 0.047mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.034g, 0.047 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.012g, 0.014 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 259F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.015 g, 7%; MS (ESI) *m/z* 476.25[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12-7.01 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 4H), 3.15-3.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.85(d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

Ejemplo 260

Rac-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 260F)



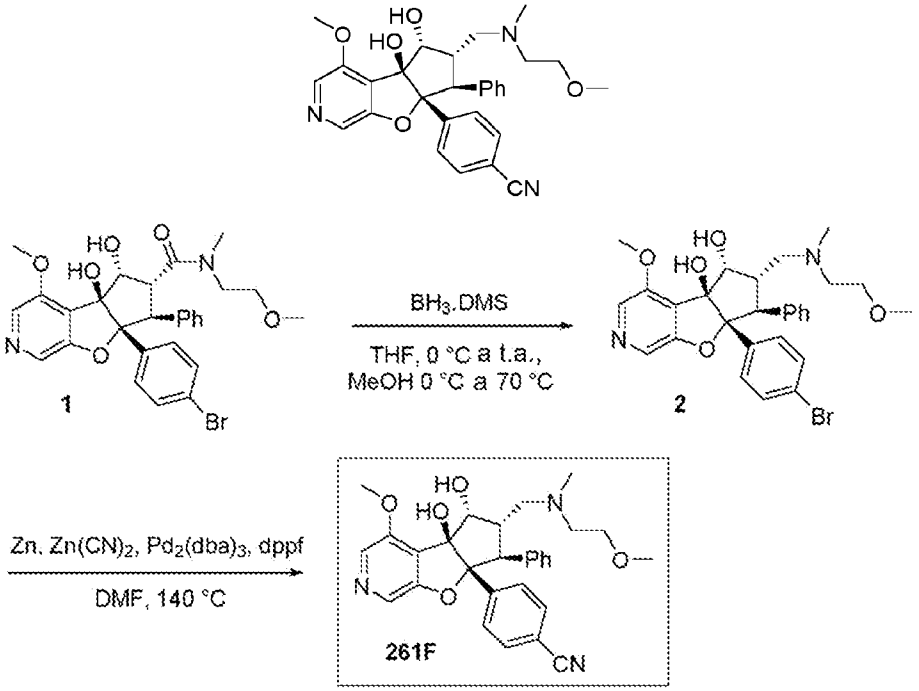
Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 260F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (1.71 g, 4.51 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.66 ml, 9.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2-metoxi-*N*-metiletan-1-amina (1.340 g, 15.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 260F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.315 g, 82%; MS (ESI) *m/z* 569.38[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.10 (d, *J* = 3.56 Hz,

1H), 7.99 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 17.24 Hz, 2H), 7.07-6.89 (m, 7H), 5.72 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.24 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.32,13.08 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 3.56 Hz, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 10.36 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 261

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 261F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta(4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.100 g, 1.93 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.19 g, 28.95 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.39 g, 69%; MS (ESI) *m/z* 555.46[M+1]$^+$.

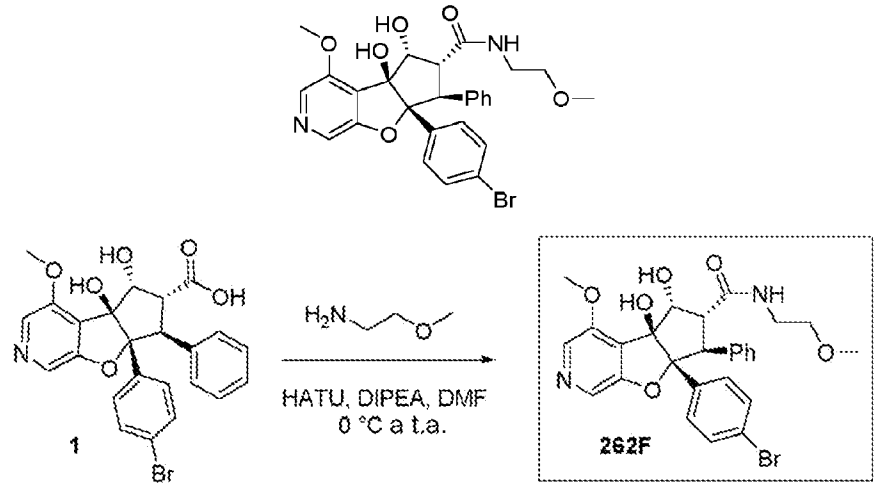
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 261F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.39 g, 0.70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.494 g, 4.21 mmol) y zinc en polvo (0.022 g, 0.35mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.038 g, 0.07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.032 g, 0.035 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 9 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.137 g, 39%; MS (ESI) *m/z* 502.26[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [chiralpak IC (4.6 × 250) mm, 5 µ], CO_2/TEA al 0.1% en etanol 80/20 (v/v). Pico 1 (44 mg), $[\alpha]_D$ -44.1° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 6.220 min, ee: 99.64% MS (ESI) *m/z* 502.26 [M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.0 (s ancho, 1H), 4.50 (s ancho, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 10.72 Hz, 1H). Pico 2 (Comp. Nº

261F, 44 mg), $[\alpha]_D$ +31.4° (c 0.265, $CHCl_3$), R_t = 7.523 min, ee: 97.28% MS (ESI) *m/z* 502.29 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.0 (s ancho, 1H), 4.50 (s ancho, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 10.72 Hz, 1H).

Ejemplo 262

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 262F)

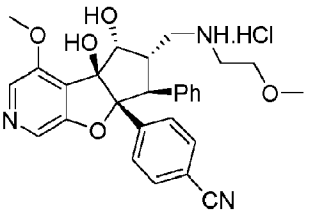


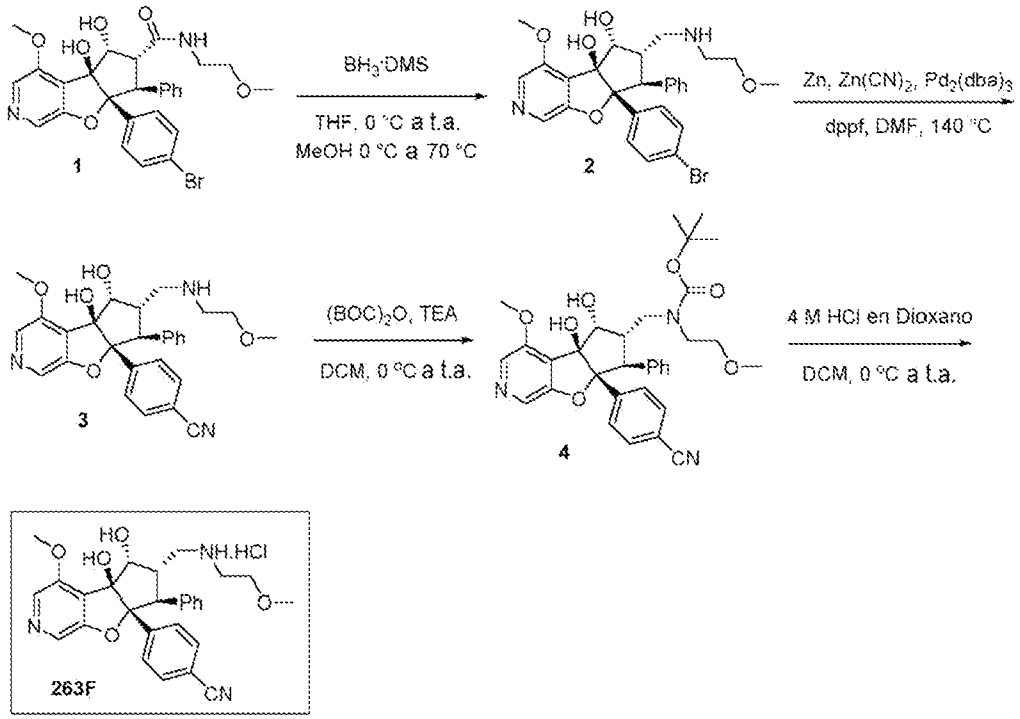
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 262F)

A una disolución de ácido *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.0 g, 4.01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (2.28 g, 6.02 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.98 ml, 12.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2-metoxietan-1-amina (1.50 g, 20.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 262F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.55 g, 70%; MS (ESI) *m/z* 555.21$[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.38 (t, *J* = 5.12 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 7H), 5.66 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.88 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 4.08 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.24 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 7H).

Ejemplo 263

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo hidrocloruro (Comp. Nº 263F)





Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]Juro[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.50 g, 2.70 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3.07 g, 40.5 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando amoniaco metanólico en diclorometano al 0-10% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.00 g, 69%, MS (ESI) *m/z* 541.21[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (**3**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.950 g, 1.75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.23 g, 10.52 mmol) y zinc en polvo (0.057 g, 0.875mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.097g, 0.175 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.080 g, 0.0875 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 16 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.163 g, 19%; MS (ESI) *m/z* 488.32[M+1]$^+$.

Síntesis de-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**4**)

A una disolución de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (**3**, 0.15 g, 0.37 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0ºC, trietilamina (0.08 ml, 0.61 mmol), se añadieron anhídrido de Boc (0.1 ml, 0.45 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con n-pentano para proporcionar el *rac*-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco. Rendimiento:

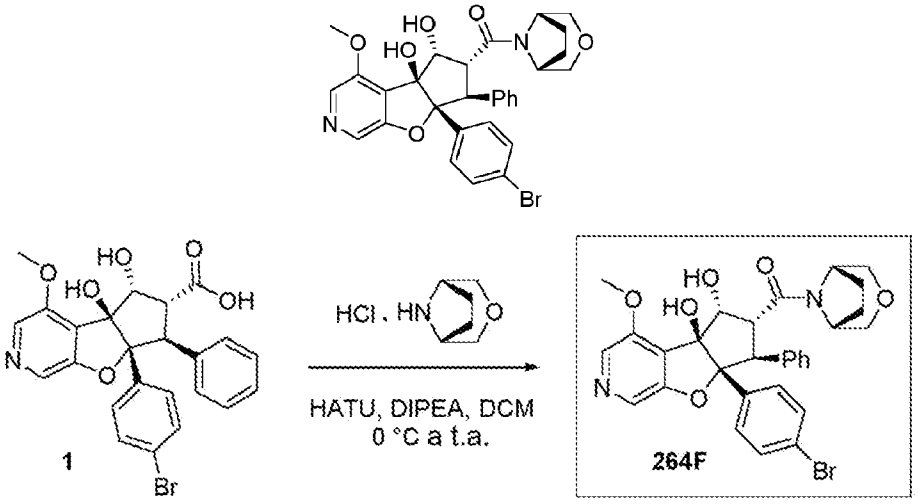
0.15 g, 83%; MS (ESI) *m/z* 588.56 $[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [chiralpak IC (4.6 × 250) mm, 5 µ], n-Hexano/Isopropanol= 70/30 (v/v). Pico 1 (48 mg) y Pico 2 (**4**, 45 mg).

Síntesis de hidrocloruro de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 263F)

A una disolución de (((4bR,5S,6R,7R,7aS)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**4**, 0.045 g, 0.076 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0ºC, se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (1 ml), a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo obtenido se trituró con mezcla de éter y n-pentano se filtró y se secó para proporcionar el hidrocloruro de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 263F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.032 g, 84%; Pico 1 (32mg), $[\alpha]_D$ -12.0° (c 0.20, $CHCl_3$), R_t = 9.10 min [CHIRALPAK IG (4.6 x 250)mm,5µ] CO_2/Trietilamina al 0.2% en metanol=(80/20)], ee: 99.56% MS (ESI) *m/z* 488.26 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (d, *J*= 8.44 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 5H), 6.02 (s ancho, 1H), 5.44 (s ancho, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 14.08 Hz, 1H), 3.61 (s ancho, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.77 (s ancho, 1H).

Ejemplo 264

Rac-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5] furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 264F)

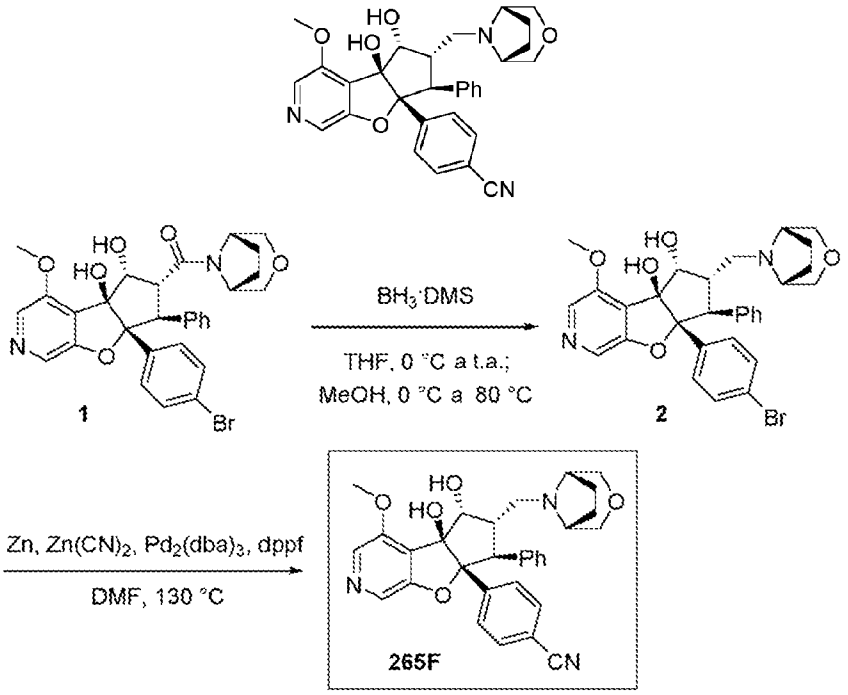


Síntesis de *rac*-((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4, 5] furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 264F)

A una disolución de ácido *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.5 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.71 g, 4.52 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.28 ml, 18.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de (1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (0.9 g, 6.03 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 264F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.70 g, 95%; MS (ESI) *m/z* 593.21$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 6H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.31 (s ancho, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H),3.88 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.52 (s ancho, 2H), 2.08 (s ancho, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H).

Ejemplo 265

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7*a*-il)benzonitrilo (Comp. Nº 265F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c] piridina-4b,5-diol (**2**)

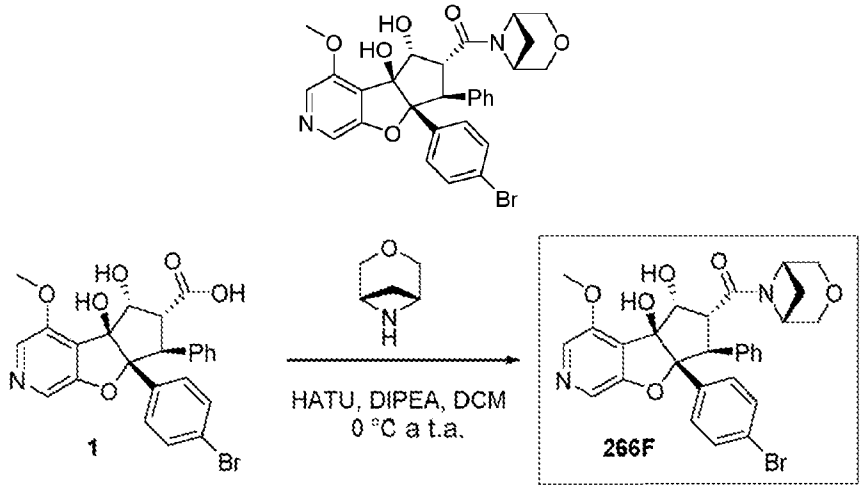
A una disolución de *rac*-((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta [4,5] furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (**1**, 1.20 g, 2.02 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.90 ml, 20.2 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 10 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c] piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, (bruto); MS (ESI) 579.21 *m/z* $[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 265F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 1.0 g, 0.17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.98 g, 0.86 mmol) y zinc en polvo (0.013 g, 0.020 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.019 g, 0.035 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.047g, 0.052 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 130ºC durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7*a*-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.30 g; MS (ESI) *m/z* 526.36$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK IA (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/TEA al 0.1% en MeOH (80/20). Pico 1 (Comp. Nº 265F, 72 mg), $[\alpha]_D$ -26.5° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 6.077 min, ee : 99.84%; MS (ESI) *m/z* 526.26$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.15 (s ancho, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 4H). Pico-2 (104 mg), [a]D +39.2° (c 0.258, $CHCl_3$), R_t = 7.813 min, ee: 99.68%; MS (ESI) *m/z* 526.26$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) □ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.38 (s ancho, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.17 (s ancho, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 4H).

Ejemplo 266

Rac-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 266F)

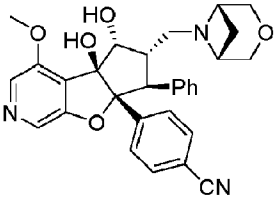


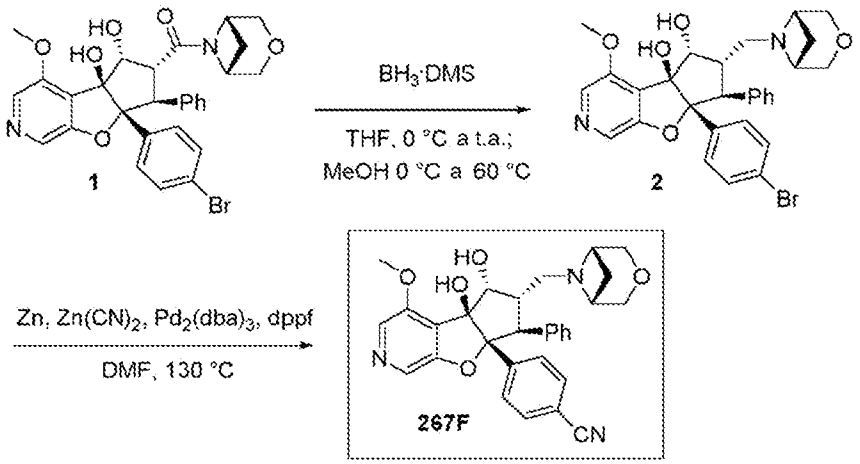
Síntesis de *rac*-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 266F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.0 g, 2.0 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (1.14 g, 6.0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.37 ml, 8.0 mmol) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después se añadió (1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano (0.39 g, 4.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró y el sólido obtenido se recogió en agua helada, se filtró y se secó para proporcionar la *rac*-((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 266F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.92 g, 79%; MS (ESI) *m/z* 579.25 $[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-6.93 (m, 7H), 5.74-4.73 (m, 3H), 4.65-4.16 (m, 4H), 4.01-3.73 (m, 7H), 2.57 (s ancho, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H).

Ejemplo 267

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 267F)





Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c)piridina-4b,5-diol (**2**)

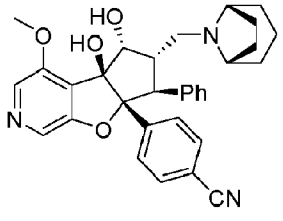
A una disolución de *rac*-((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (**1**, 0.35 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.57 ml, 6.0 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 60ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre dos columnas de intercambio iónico de 2 g Strata X-C de Phenomenex. Las columnas se lavaron con acetonitrilo y después metanol. Después el producto se eluyó con una mezcla de hidróxido amónico:diclorometano:metanol1:2:7. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.11 g, 32%; MS (ESI) *m/z* 565.25 $[M+1]^+$.

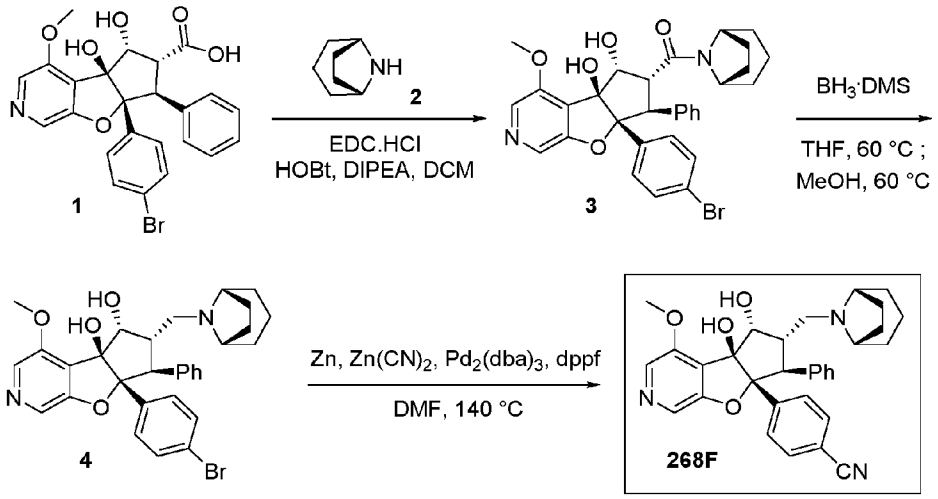
Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 267F)

A una mezcla de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.15 g, 2.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.0 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianuro de zinc (186 mg, 1.59 mmol) y zinc (16 mg, 0.26 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (43 mg, 0.059 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (53 mg, 0.059 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 130ºC durante 1.5 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-10% como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 267F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.075 g, 55%; MS (ESI) *m/z* 512.30$[M+1]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 3H), 6.18 (s ancho, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 3.84 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.84 Hz, 1H), 3.87 (s ancho, 4H), 3.60 (d, *J* = 10.16 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.81 (dd, *J* = 7.9 Hz, 12.8 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 10.64 Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.88 (s, 1H) 1.62 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H).

Ejemplo 268

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 268F)





Síntesis de *rac*-((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (**3**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.05 g, 0.10 mmol) en diclorometano (5.0 ml), se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.043 g, 0.32 mmol), hidroxibenzotriazol (0.04 g, 0.3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.09 ml, 0.5 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octano (**2**, 0.016 g, 0.15 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la *rac*-((1*R*,5*S*)-*8*-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.0 mg, 43%. MS (ESI) *m/z* 591.18[M+1]$^+$; UPLC 99.6%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, a alta temperatura VT(373K) δ: 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.01-1.78 (m, 8H), 1.60-1.55 (m, 4H).

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**)

A una disolución de *rac*-((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (**3**, 0.50 g, 0.84 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.2 ml, 2.1 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol (5.0 ml) y se calentó de nuevo durante 10 h a 60ºC. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 5-20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**4**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.45 g, 92%; MS (ESI) *m/z* 577.4[M+1]$^+$.

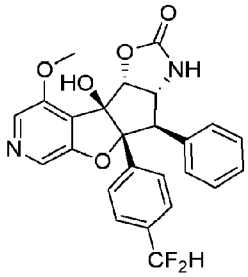
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 268F)

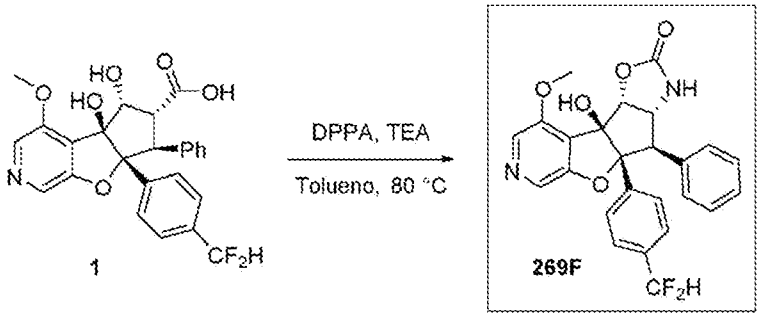
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**4**, 0.450 g, 0.78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.543 g, 4.6 mmol) y zinc (0.005 g, 0.078 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.130 g, 0.23 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.214 g, 0.023 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-15% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 140 mg, 35%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ]; TEA al 0.1% en n-Hexano/IPA = 60/40 (V/V); Pico 1 (9 mg), $[\alpha]_D$ +33.1° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 9.36, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 523.93[M+1]$^+$; UPLC: 98.8%; RMN

^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.6 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.97 (s ancho, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.74-1.31 (m, 10H); Pico 2 (Comp. Nº 268F, 8 mg), $[\alpha]_D$ -58.9° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 14.22, ee >99%; MS (ESI) m/z 524.31[M+1]$^+$; UPLC: 97.3%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (s ancho, 1H), 2.95 (s ancho, 1H), 2.60 (s ancho, 2H),1.76 (m, 1H), 1.59-1.14 (m, 10H).

Ejemplo 269

Rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Comp. Nº 269F)



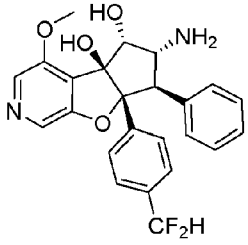


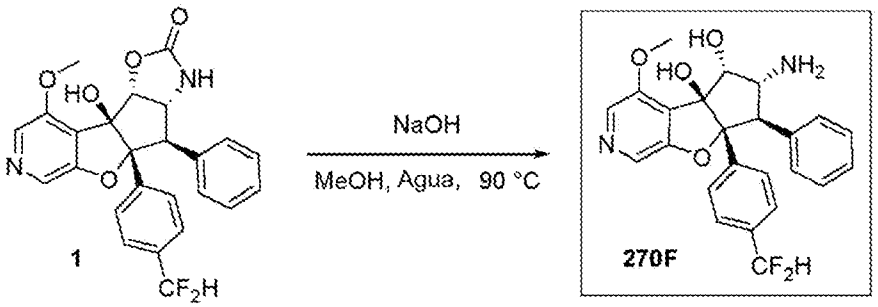
Síntesis de *rac*-(-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4'5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Comp. Nº 269F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.5 g, 1.0 mmol) en tolueno (10 ml), se añadieron trietilamina (0.2 ml, 1.5 mmol) y difenilfosforilazida (0.29 ml, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80ºC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con agua (10 ml) y el sólido precipitado se filtró y se lavó con pentano después y después se secó para dar la *rac*-(3a*R*,4*R*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (Comp. Nº 269F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.36 g, 73% ; MS (ESI) m/z 467.24[M+1]$^+$, UPLC: 95.03%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10-6.79 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 5.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

Ejemplo 270

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 270F)



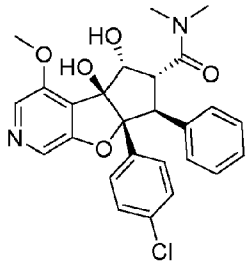


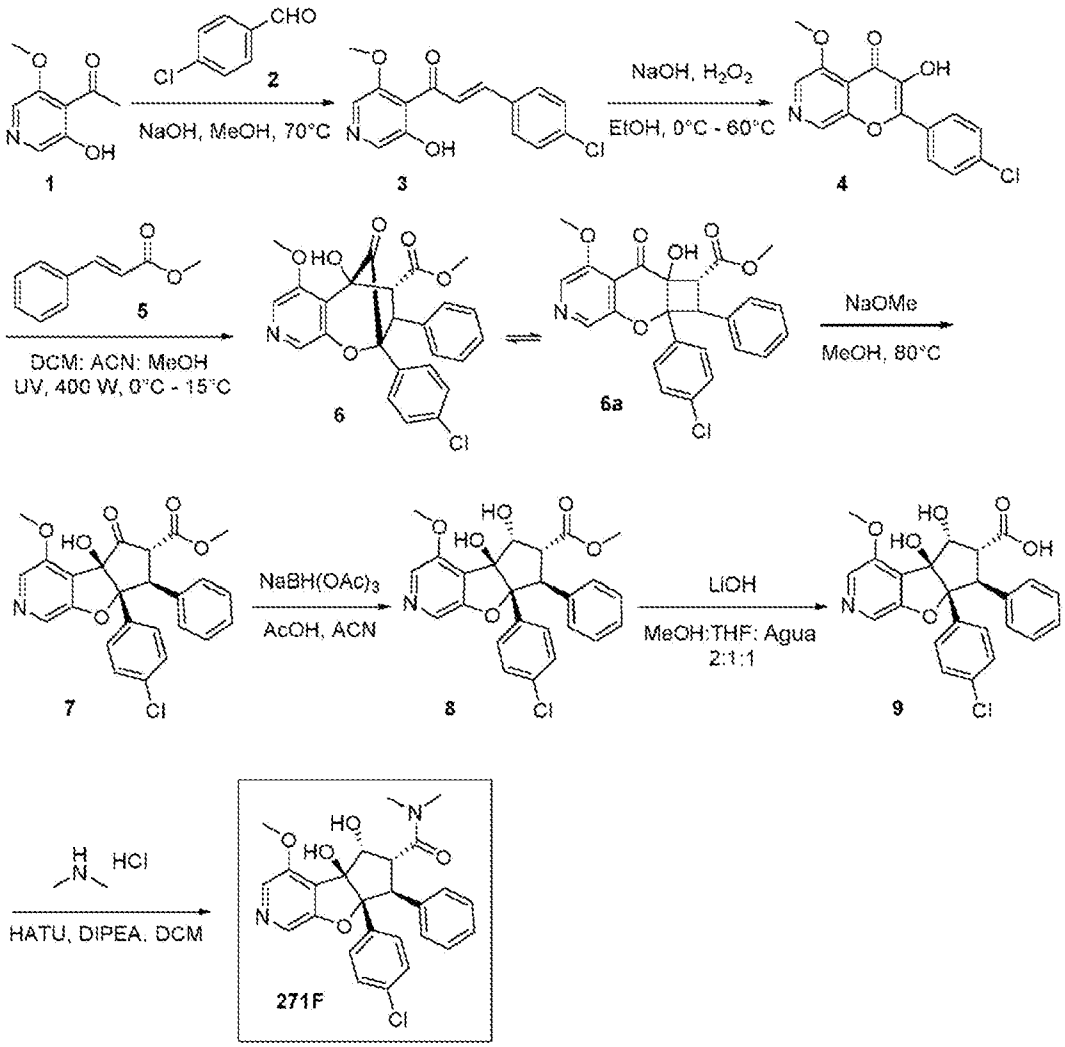
Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (Comp. Nº 270F)

A una disolución de *rac*-(3*aR*,4*R*,4*aR*,9*bS*,9*cR*)-4*a*-(4-(difluorometil)fenil)-9*b*-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3*a*,4,4*a*,9*b*,9*c*-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (**1**, 0.35 g, 0.74 mmol) en metanol:agua (1:1), se añadió hidróxido de sodio (0.089 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90ºC. Tras completarse, el metanol se concentró y el sólido obtenido se filtró y se lavó con éter dietílico, se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (Comp. Nº 270F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.19 g, 58%; MS (ESI) *m*/*z* 441.19 [M+1]$^+$, UPLC: 97.71%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35-6.68 (m, 10H), 5.54 (s ancho, 1H), 5.16 (s ancho, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.53 (s ancho, 2H).

Ejemplo 271

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 271F)





Síntesis de (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**1**, 5.0 g, 29.9 mmol) y 4-clorobenzaldehído (**2**, 4.2 g, 29.9 mmol) en metanol (50 ml), se añadió hidróxido de sodio (3.60 g, 89.8 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 8.0 g, 92.0%; MS (ESI) *m/z* 290.39[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**3**, 20.0 g, 69.2 mmol) en etanol (500 ml) a 0ºC, se añadieron gota a gota hidróxido de sodio (3.30 g, 83.0 mmol) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (55.0 ml, 48.4 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60ºC. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío, pentano y se secó con alto vacío para proporcionar la 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4.8 g, 23%; MS (ESI) *m/z* 304.09[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(6*R*)-7a-(4-clorofenil)-5a-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-5a,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclobuta[5,6]pirano[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**4**, 4.80 g, 15.80 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 25.60 g, 158.0 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 16 h a 0ºC-15ºC. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(6*R*)-7a-(4-clorofenil)-5a-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-5a,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclobuta[5,6]pirano[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 6.10 g, bruto; MS (ESI) *m/z* 466.82[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto *rac*-(6*R*)-7a-(4-clorofenil)-5a-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-5a,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclobuta[5,6]pirano[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo bruto (**6**, 6.10 g, 12.90 mmol) se suspendió en metanol (60.0 ml) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (30.0 ml). La reacción se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**) Rendimiento: 5.56 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (7, 5.50 g, 11.80 mmol) en acetonitrilo (55 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (15.0 g, 70.09 mmol) y ácido acético (7.0 ml, 118.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 1-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.90 g, 71.0%; MS (ESI) *m/z* 468.40[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**)

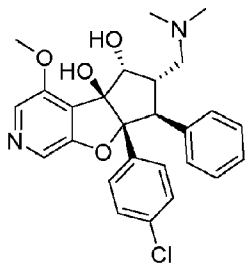
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**, 2.30 g, 4.92 mmol) en metanol:tetrahidrofurano:agua (2:1:1, 40 ml), se añadió hidróxido de litio (1.18 g, 49.20 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~2-3. El precipitado se filtró y se lavó con n-pentano y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.90 g, 85%; MS (ESI) *m/z* 454.19[M+1]$^+$.

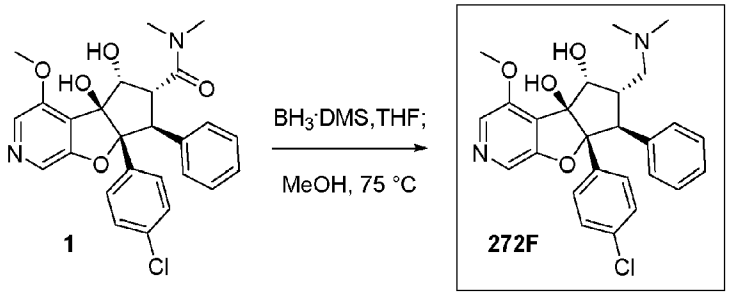
Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-ehlorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 271F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**, 0.90 g, 1.98 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (1.12 g, 2.97 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.20 ml, 11.88 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de *N,N*- dimetilamina (0.80 g, 9.90 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con n-pentano y se secó para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N,N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 271F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.91 g, 81%; MS (ESI) *m/z* 481.20 [M+1]$^+$

Ejemplo 272

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 272F)



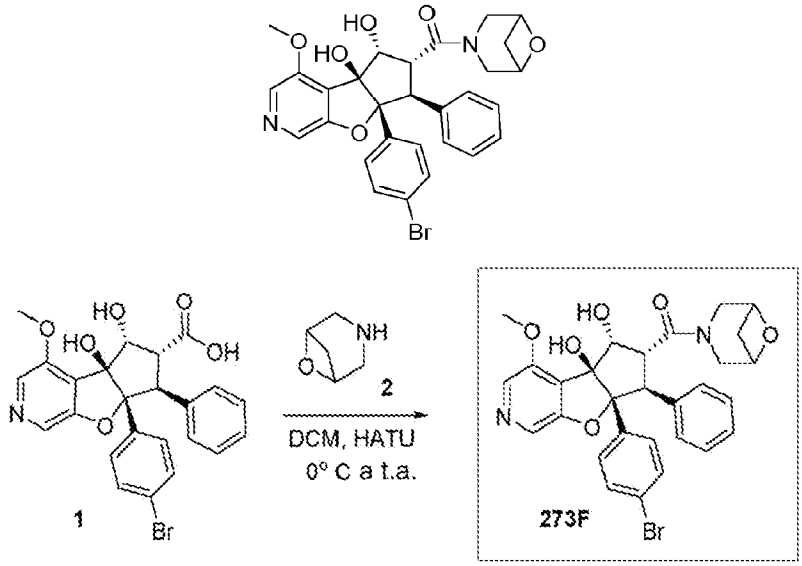


Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b**H**-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 272F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-clorofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*,*N*-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.40 g, 0.83 mmol) en tetrahidrofurano seco (8 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.60 ml, 16.6 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 48 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol en diclorometano al 1-5%. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-*7a-(4*-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 0.30 g 85%; MS (ESI) *m/z* 467.42[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 150) mm, 5 µ], CO_2/EtOH 60/40 V/V. Pico 1 (Comp. Nº 272F, 120 mg), $[\alpha]_D$ -30.0° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 2.977 min, ee: 99.9% MS (ESI) *m/z* 467.28[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 14.12 Hz 1H), 3.10 (s ancho, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.96 (d, *J* = 9.88 Hz, 1H); Pico-2 (110 mg), $[\alpha]_D$ +28.4° (c 0.30, $CHCl_3$), R_t = 3.483 min, ee: 99.78%, MS (ESI) *m/z* 467.27[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 14.12 Hz 1H), 3.10 (s ancho, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.96 (d, *J* = 9.88 Hz, 1H).

Ejemplo 273

Rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 273F)



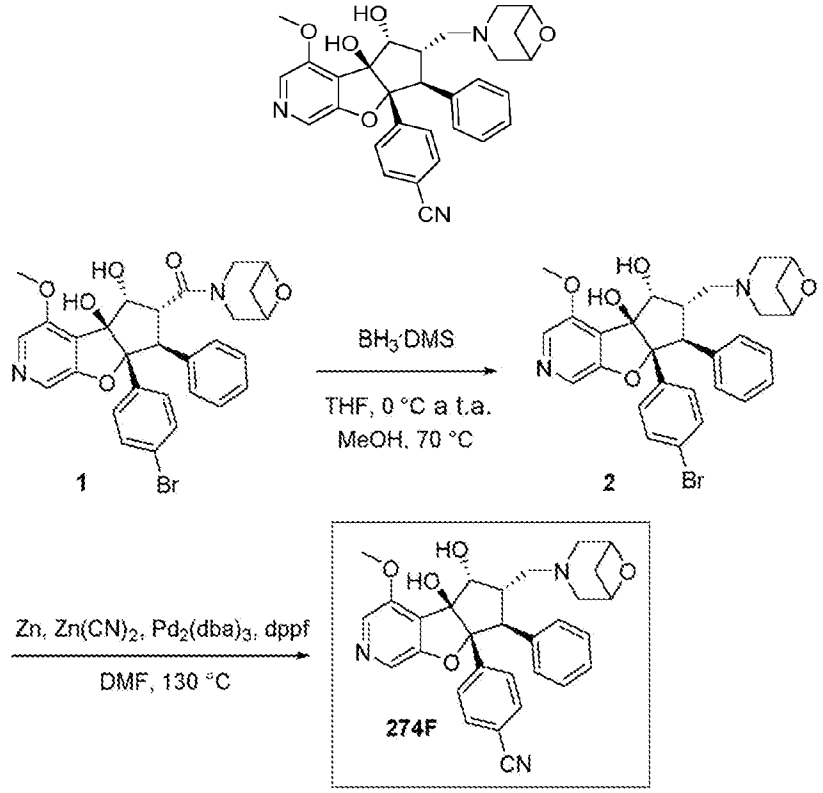
Síntesis de *rac*-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 273F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.50 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.71 g, 4.52 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (3.2 ml, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (**2**, 0.613 g, 4.52 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a

temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (Comp. Nº 273F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.5 g, 88%; MS (ESI) *m/z* 579.21 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.99-6.93 (m, 3H), 5.70 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 26.8 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.32 Hz, 3H), 3.57 (d, *J* = 13.92 Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.10 (t, *J* = 7.24 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H).

Ejemplo 274

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 274 F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de *rac*-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5Hciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metanona (**1**, 1.30 g, 2.22 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (5.0 ml, 44.9 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.3 g, (bruto); MS (ESI) *m/z* 567.39$[M+1]^+$.

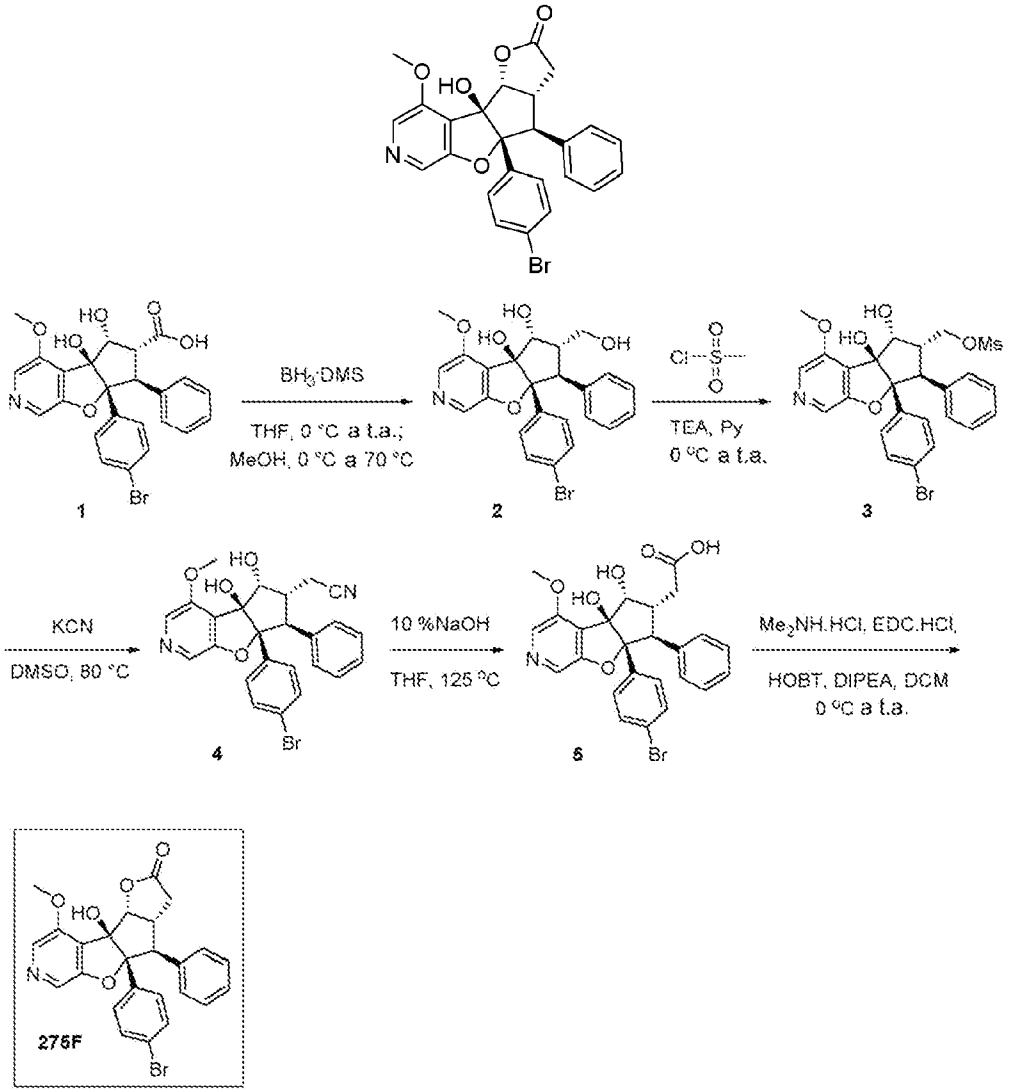
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 274F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.3 g, 0.53 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.3 g, 2.65 mmol) y zinc en polvo (0.004 g, 0.063 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.006 g, 0.0106 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.015g, 0.016 mmol) a la

reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 130ºC durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dibydroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.04 g, 15%; MS (ESI) *m/z* 511.86[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µm] en hexano/EtOH=50/50 (v/v). Pico 1 (Comp. Nº 274F, 3 mg), R_t = 8.073 min, ee: 99.86%; MS (ESI) *m/z* 511.86[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (s ancho, 1H), 4.49 (s ancho, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H). Pico-2 (3 mg), R_t = 11.833 min, ee: 99.94%; MS (ESI) *m/z* 512.27[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (s ancho, 1H), 4.49 (s ancho, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H).

Ejemplo 275

Rac-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Comp. Nº 275F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 5.0 g, 10.03 mol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (9.52 ml, 100.33 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.5 g, 93%; MS (ESI) *m/z* 484.3[M+1]$^+$.

Síntesis de metanosulfonato de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metilo (**3**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**, 4.5 g, 9.29 mmol) en piridina (90 ml) a 0ºC, se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.60 g, 19.93 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el metanosulfonato de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6, 7, 7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metilo (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.20 g, 80.0%; MS (ESI) *m/z* 562.3 [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)acetonitrilo (**4**)

A una disolución de metanosulfonato de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)metilo (**3**, 4.20 g, 7.47 mmol) en dimetilsulfóxido (84 ml), se añadió cianuro de potasio (4.86 g, 74.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80ºC durante 16 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua helada y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)acetonitrilo (**4**) como un sólido marrón-amarillo. Rendimiento: 2.1 g, 58%. MS (ESI) *m/z* 493.33[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)acético (**5**)

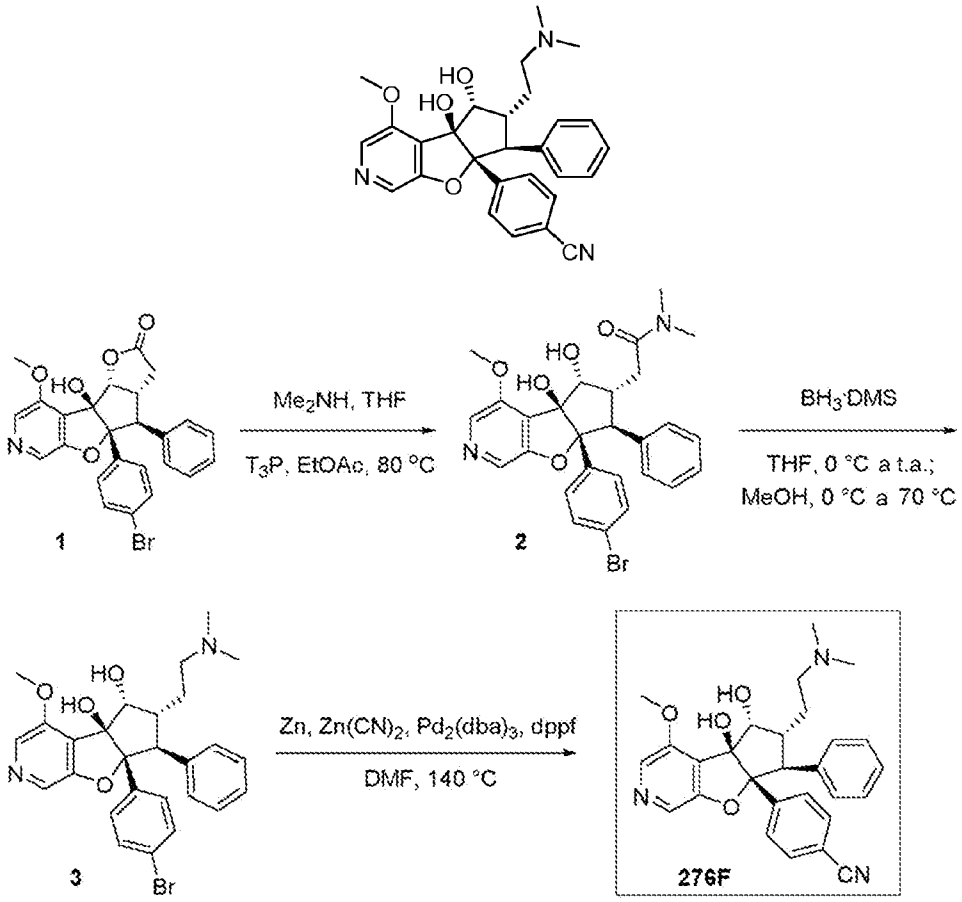
En un tubo sellado a una disolución de *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)acetonitrilo (**4**, 0.8 g, 1.6 mol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (16 ml). La mezcla de reacción se calentó a 125ºC durante 36 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se acidificó usando ácido clorhídrico 1 N, el sólido se precipitó y se filtró. El producto bruto obtenido se trituró con éter dietílico y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)acético (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.75 g, 90%; MS (ESI) *m/z* 512.3[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(3a*R*,4*S*,4a*R*,9b*S*,9c**R**)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Comp. Nº 275F)

A una disolución de ácido *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)acético (**5**, 0.45 g, 0.88 mmol) en diclorometano (9 ml) a 0ºC, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.50 g, 2.63 mmol), hidroxibenzotriazol (0.40 g, 2.63 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.09 ml, 6.15 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de dimetilamina (0.358 g, 4.39 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice de tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac-3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-*(*4*-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (Comp. Nº 275F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.40 g, 66.0%; MS (ESI) *m/z* 494.31[M+1]$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 7.12-7.10 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 5.04, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 6.48 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.90 (dd, *J* = 17.88 Hz, 7.94 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 17.8, 1H).

Ejemplo 276

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 276F)



Síntesis de *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (**2**)

A una disolución de *rac*-(3a*R*,4*S*,4a*R*,9b*S*,9c*R*)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2*H*-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-*c*]piridin-2-ona (1, 0.25 g, 0.506 mol) en disolución de dimetilamina 2 M (20 ml) en tetrahidrofurano, se añadió disolución de anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (3.2 ml, 5.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 16 h. Tras completarse la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.13 g, 48%. MS (ESI) *m/z* 539.43 $[M+1]^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

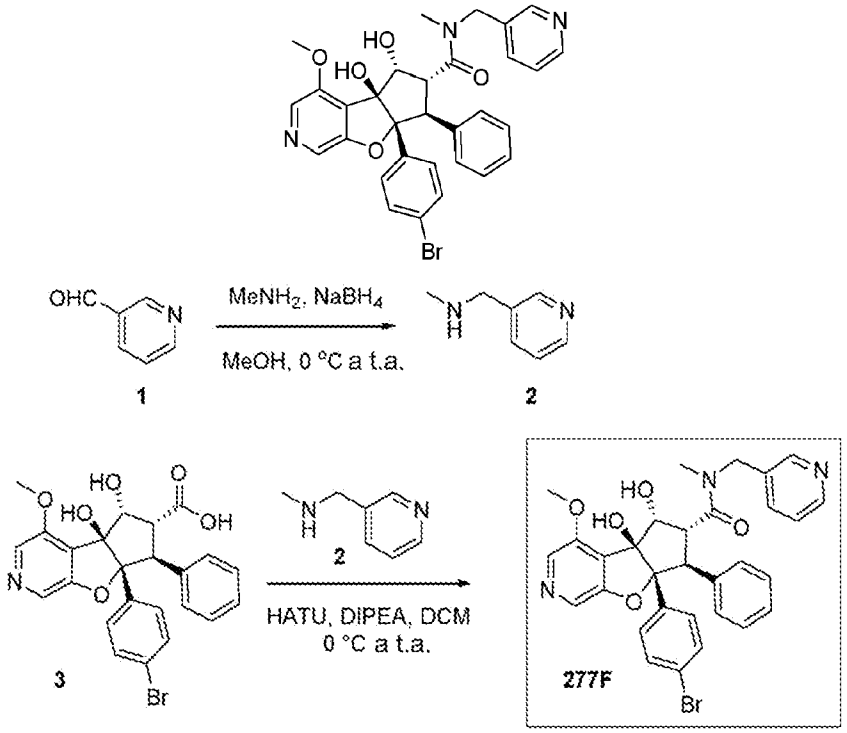
A una disolución de *rac*-2-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (**2**, 0.13 g, 0.24 mmol) en tetrahidrofurano seco (5.2 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.23 ml, 2.4 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (40 ml) a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 10% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**). Rendimiento: 0.09 g, 69%; MS (ESI) *m/z* 525.4[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 276F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**, 0.09 g, 0.171 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (4 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.12 g, 1.03 mmol) y zinc en polvo (0.00013 g, 0.002 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0018 g, 0.00342 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.0046 g, 0.00513 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 8 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 276F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.015 g, 18%; MS (ESI) *m/z* 472.28[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.03 (s ancho, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.48 (s ancho, 1H), 1.41 (s ancho, 1H).

Ejemplo 277

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 277F)



Síntesis de N-metil-1-(piridin-3-il)metanamina (**2**)

A una disolución de nicotinaldehído (**1**, 1.50 g, 14 mmol) en metanol (30 ml) se añadió metilamina 2.0 M (21 ml, 42 mmol) en tetrahidrofurano y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro sódico (0.53 g, 14 mmol) en porciones a 0ºC y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró con pentano, la capa sobrenadante se decantó a 0ºC y el residuo se secó con vacío para proporcionar la *N*-metil-1-(piridin-3-il)metanamina (**2**) como un aceite marrón. Rendimiento: 1.4 g (Bruto) MS (ESI) *m/z* 123.05[M+1]$^+$.

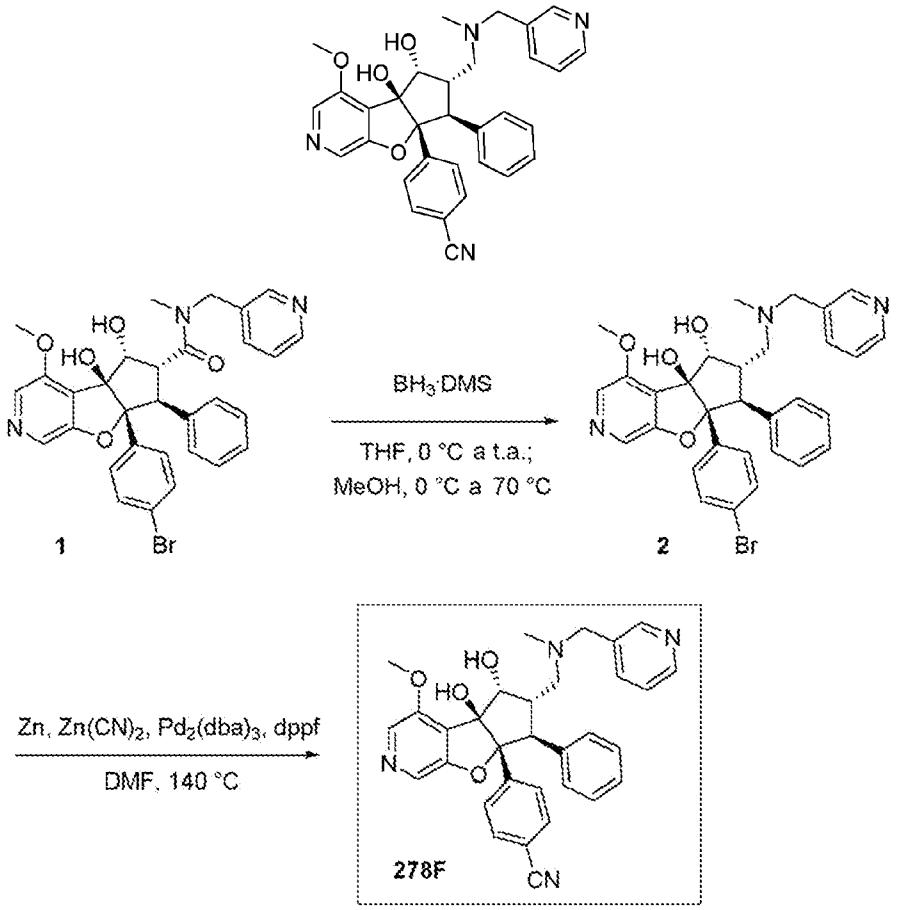
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 277F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (3, 1.50 g, 3.02 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) a 0ºC, se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.71 g, 4.52 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (3.20 ml, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió

N-metil-1-(piridin-3-il)metanamina (**2**, 1.1 g, 9.03 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-*N*-metil-7-fenil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 277F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.30 g, 72%; MS (ESI) *m/z* 602.37[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) (El compuesto existe en forma de rotámeros) 8.65-8.42 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80-7.54 (m, 1H), 7.31-6.68 (m, 9H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 2H), 4.28 (dd, *J* = 13.72 Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26-2.77(m, 4H).

Ejemplo 278

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 278F)



Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

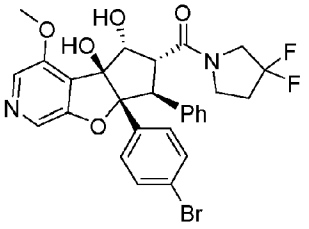
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.25 g, 2.07 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.0 ml, 20.7 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g,; MS (ESI) *m/z* 588.45[M+1]$^+$.

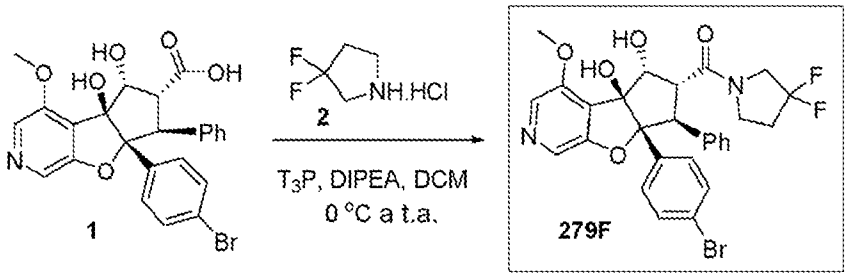
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 278F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**2**, 0.650 g, 0.72 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.127 g, 1.079 mmol) y zinc en polvo (0.005 g, 0.072 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.053 g, 0.072 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.020 g, 0.021 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 3 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5-10% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.350 g, 47%; Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µm] en n-hexano/EtOH=50/50 (v/v). Pico 1 (77 mg), $[\alpha]_D$ -539° (c 0.11, $CHCl_3$), R_t = 7.188 min, ee: 99.60%; MS (ESI) *m/z* 534.99[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.24 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.44 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.19 (s, 4H); Pico-2 (Comp. Nº 278F, 85 mg), $[\alpha]_D$ +554.1° (c 0.11, $CHCl_3$) R_t = 13.72 min, ee: 99.84%; MS (ESI) *m/z* 534.90[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.24 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.44 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.19 (s, 4H).

Ejemplo 279

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Comp. Nº 279F)



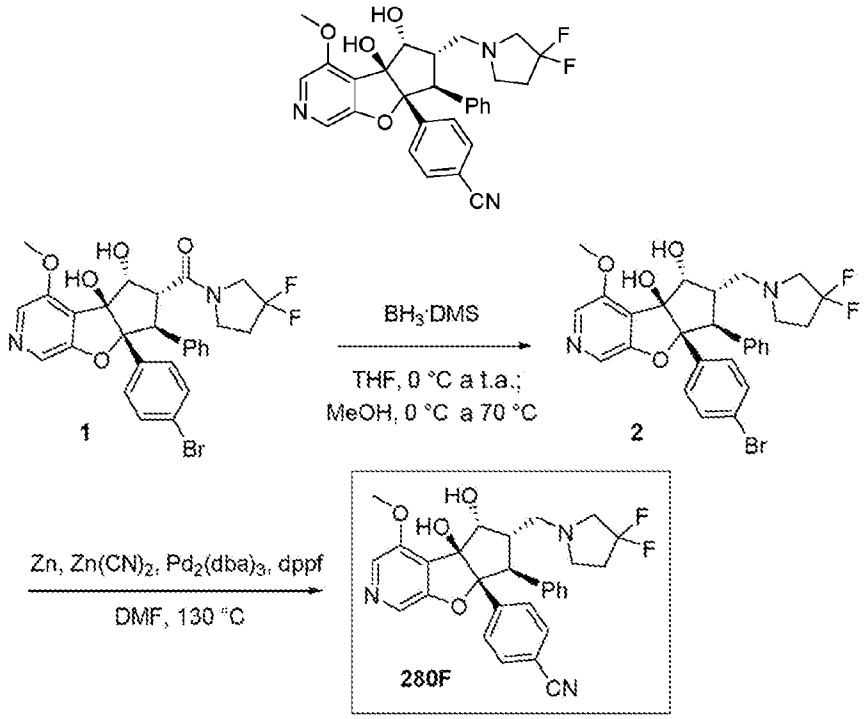


Síntesis de rac-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Comp. Nº 279F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4ib,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 2.0 g, 4.0 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0ºC se añadieron hidrocloruro de 3,3-difluoropirrollidina (**2**, 0.86 g, 6.0 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.5 ml, 16.0 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T_3P, 6 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y se concentró para separar el diclorometano. El sólido precipitado separó por filtración. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar la *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Comp. Nº 279F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.64 g, 34% ; MS (ESI) *m/z* 587.4 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H),7.99 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.93 (s ancho, 3H), 5.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.21 (s ancho, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.65-4.30 (m, 2H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.65 (s ancho, 1H), 2.38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 280

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 280F)



Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**2**)

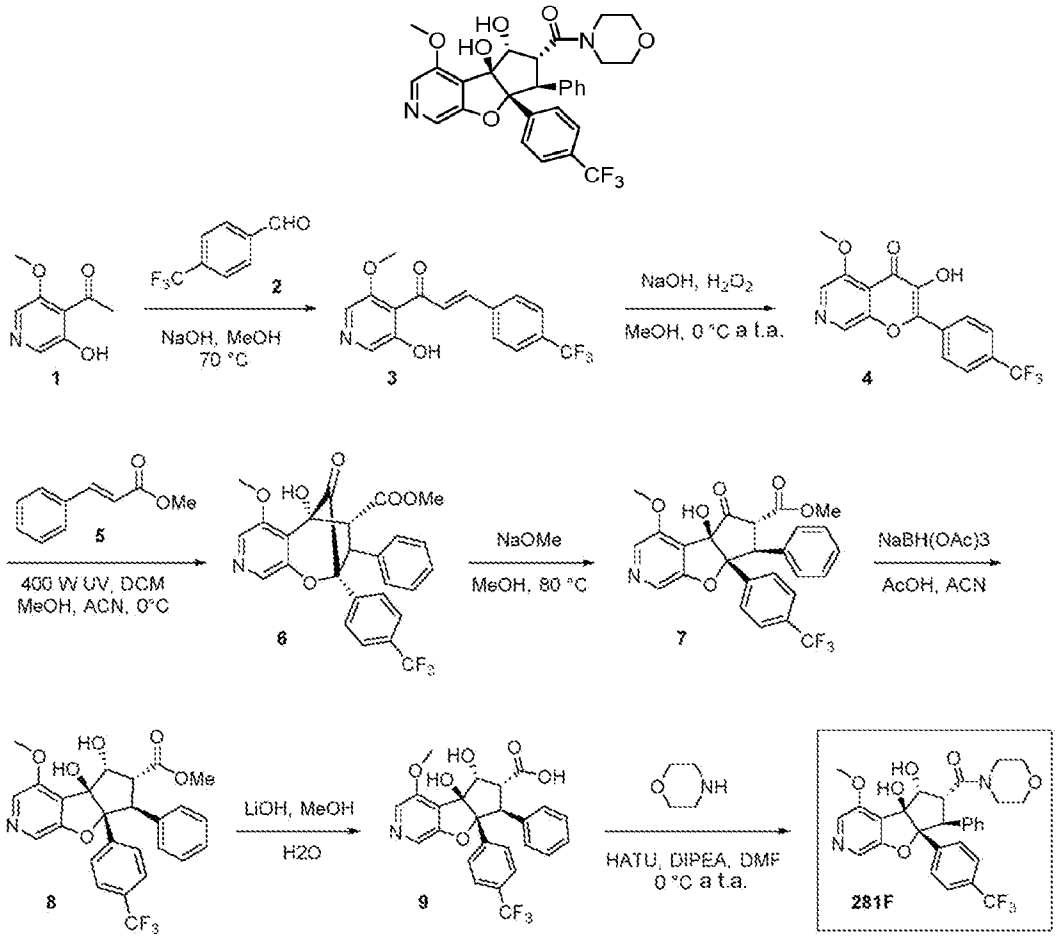
A una disolución de *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (**1**, 0.630 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0ºC, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.02 ml, 10.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y después se calentó a 70ºC durante 6 h. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con gradiente de metanol en diclorometano al 0-5% para proporcionar el *rac*-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol) (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 65%; MS (ESI) *m/z* 573.4[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 280F)

A una mezcla de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (**2**, 0.4 g, 0.69 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5.0 ml) a temperatura ambiente se añadieron, cianuro de zinc (245 mg, 2.09 mmol) y zinc (65 mg, 0.69 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (38 mg, 0.07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (32 mg, 0.035 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 6 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 5% y diclorometano como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.20 g, 55%. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ] usando CO_2/MeOH = (80/20), Pico 1 (Comp. Nº 280F, 50 mg), $[\alpha]_D$ +22.9° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 3.73 min, ee 99.66%; MS (ESI) *m/z* 520.30 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 4.52 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.91-2.61 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 3H). Pico-2 (49 mg), $[\alpha]_D$ -15.0° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 6.34 min, ee 99.84%; MS (ESI) *m/z* 520.28 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 4.72 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.91-2.66 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 3H).

Ejemplo 281

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 281F)



Síntesis de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**)

A una disolución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (**1**, 20.0 g, 11.97 mmol) en metanol (100 ml) a 0ºC se añadieron hidróxido de sodio (5.70 g, 14.37 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (**2**, 20.8 g, 11.97 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 70ºC durante 15 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió agua y se neutralizó a pH ~7 con cloruro de hidrógeno acuoso 6 M. El sólido obtenido se filtró, se lavó con exceso de agua y se secó a vacío para proporcionar la (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 31.0 g; MS (ESI) *m/z* 322.18[M-1]$^-$.

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**)

A una disolución de (*E*)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (**3**, 25.0 g, 77.4 mmol) en metanol (250 ml) se añadió hidróxido de sodio triturado (3.71 g, 92.8 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (44.0 ml, 387.0 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~7. El sólido obtenido se filtró y se secó a vacío para proporcionar la 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-ona (**4**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 5.50 g, 21%; MS (ESI) *m/z* 336.18[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**)

Una disolución de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (**4**, 5.50 g, 16.3 mmol) y cinamato de metilo (**5**, 26.4 g, 163.3 mmol) en diclorometano (200 ml), acetonitrilo (100 ml) y metanol (100 ml) se puso en un matraz de reactor UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h a 400 vatios con luz UV a 0-15ºC. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-

metanooxepino[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo (**6**) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4*bR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**)

El compuesto *rac*-(2S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato de metilo bruto (**6**, 6.0 g) se suspendió en metanol (60 ml) y se trató con metóxido sódico (25% en metanol, 60 ml) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 3 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y la mezcla se diluyó con disolución de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4*bR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**) como un sólido marrón. Rendimiento: 5.90 g, bruto.

Síntesis de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**)

A una disolución de *rac*-(4*bR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**7**, 5.9 g, 11.8 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y ácido acético (7.1 ml, 118.0 mmol) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15.0 g, 70.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo bruto. El residuo bruto se purificó por combi-flash (40 g, RediSep) usando acetato de etilo en hexano al 30-50% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.50 g, 58.10%; MS (ESI) *m/z* 500.55[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido rac-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**)

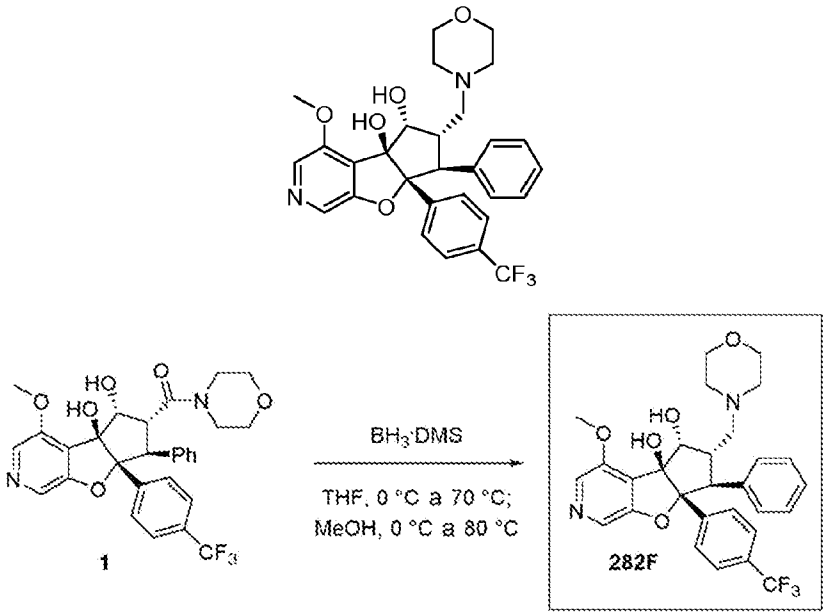
A una disolución de *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**8**, 3.50 g, 6.18 mmol) en metanol y agua (3:1, 30 ml), se añadió hidróxido de litio (1.48 g, 61.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, metanol se separó por destilación y la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC, se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar el ácido *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.80 g, 82%; MS (ESI) *m/z* 486.47[M-1]$^-$.

Síntesis de *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 281F)

A una disolución de ácido *rac*-(4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**9**, 0.65 g, 1.3 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.0 g, 2.6 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.7 ml, 4.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió morfolina (0.17 g, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b,5*-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Comp. Nº 281F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.7 g, 94%; MS (ESI) *m/z* 556.89 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 5.08, 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.79-3.47 (m, 7H).

Ejemplo 282

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 282F)

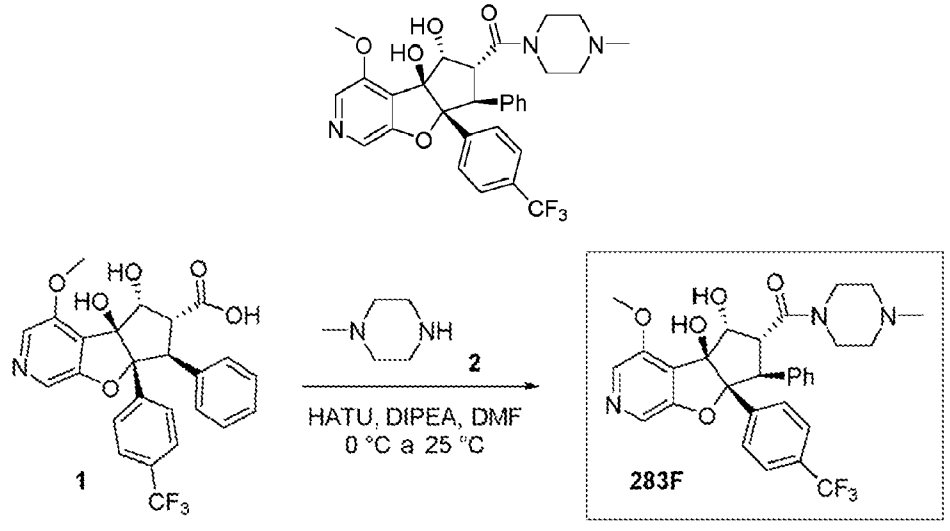


Síntesis de (4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol (Comp. Nº 282F)

A una disolución de *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-4*b*,6,7,7*a*-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(morfolino)metanona (**1**, 0.7 g, 1.25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.0 ml, 12.5 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 6 h a 70ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (10.0 ml) a 0ºC y se calentó de nuevo durante 10 h a 80ºC. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar por HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7*a*-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4*bH*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4*b*,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg, 7%. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µ]; CO_2/TEA al 0.1% en EtOH=(80/20) Pico 1 (Comp. Nº 282F, 12 mg), $[\alpha]_D$ - 70.0° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 5.19 min, ee : 99.76%; MS (ESI) *m/z* 543.31 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39 (s ancho, 4H), 7.04-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (s ancho, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 *(d, J*= 14.7 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 6H), 2.32-1.89 (m, 5H); Pico 2 (8 mg), $[\alpha]_D$ +50.2 ° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 7.89 min, ee : 99.70%; MS (ESI) *m/z* 543.31 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.88 Hz, 4H), 7.06-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (s ancho, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, *J*= 14.0 Hz, 1H), 3.61-3.22 (m, 6H), 2.62-2.05 (m, 5H).

Ejemplo 283

Rac-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 283F)

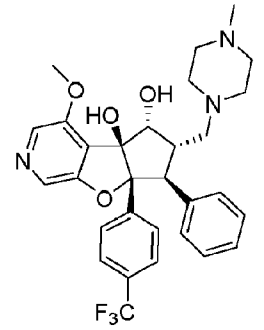


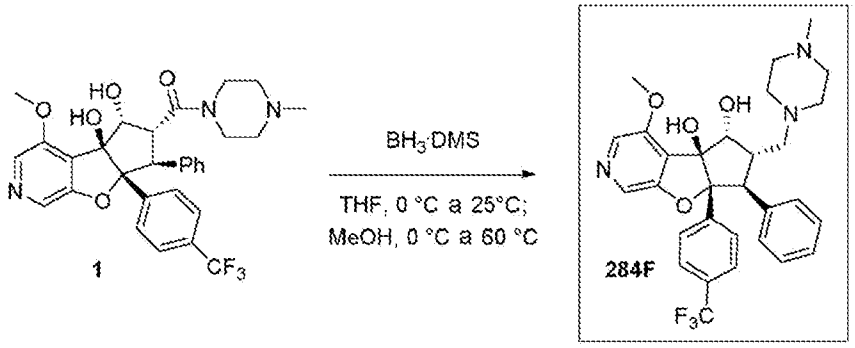
Síntesis de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Comp. Nº 283F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 1.0 g, 1.0 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) a 0ºC se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.2 g, 3.0 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.8 ml, 5.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después se añadió 1-metilpiperazina (**2**, 0.25 g, 2.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Comp. Nº 283F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g, 94%; MS (ESI) *m/z* 570.29 $[M+1]^+$;. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 4.7, 13.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.67 (s ancho, 1H), 3.48 (s ancho, 1H), 3.32 (s ancho, 1H), 2.54 (s ancho, 1H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s ancho, 1H).

Ejemplo 284

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 284F)





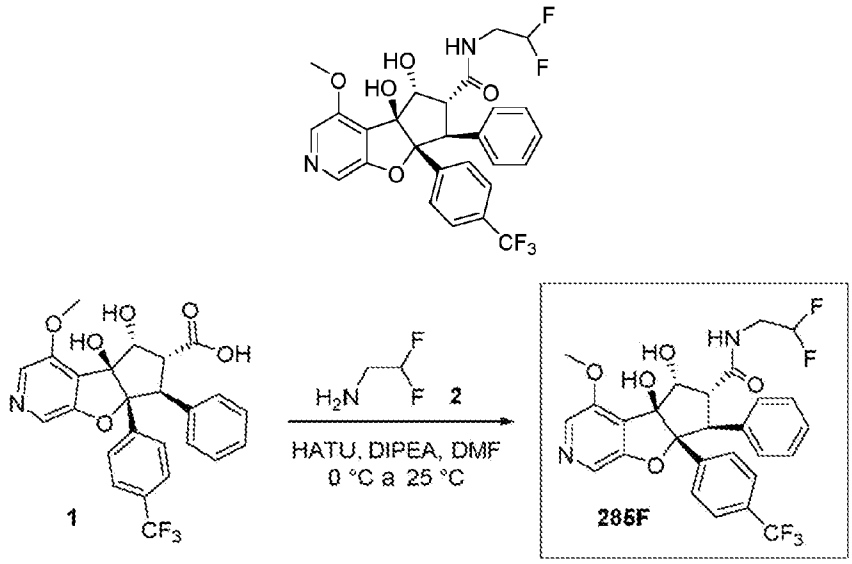
Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 284F)

A una disolución de *rac*-((4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (**1**, 0.5 g, 0.87 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0ºC, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.7 ml, 8.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (5.0 ml) a 0ºC y se calentó durante 10 h a 60ºC. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar por HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 0.210, 48%. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5µ]; CO_2/TEA al 0.1% en MeOH=60/40], Pico 1 (Comp. Nº 284F, 17 mg), $[\alpha]_D$ -48.1° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 1.54, ee 99.90%; MS (ESI) *m/z* 556.33 $[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.06 (s ancho, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.2, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.30 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (d, J = 11.48 Hz, 1H); Pico 2 (16 mg), $[\alpha]_D$ +14.8° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 2.55, ee 99.9%; MS (ESI) *m/z* 556.32 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:

8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (s ancho, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 14.2, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.32 (s ancho, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 11.12 Hz, 1H).

Ejemplo 285

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 285F)

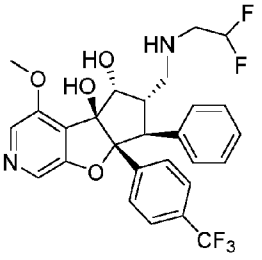


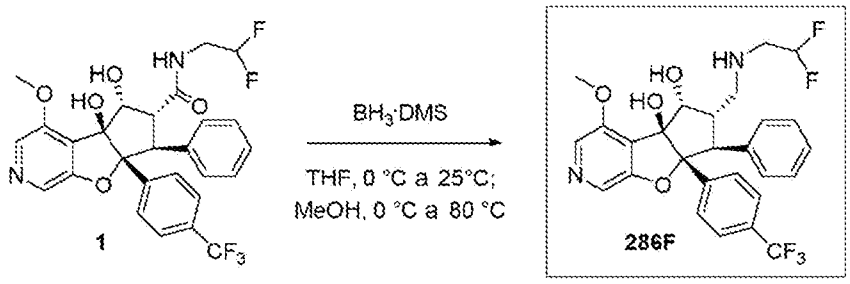
Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 285F)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 0.7 g, 1.0 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5.0 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1.60 g, 4.3 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.25 ml, 7.1 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió 2,2-difluoroetan-1-amina (**2**, 0.20 ml, 2.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25ºC. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 6% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (Comp. Nº 285F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.66 g, 83%;, MS (ESI) m/z 551.18 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96 (s ancho, 3H), 6.05-5.75 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H).

Ejemplo 286

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 286F)



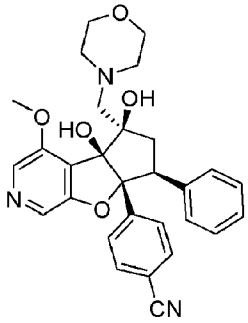


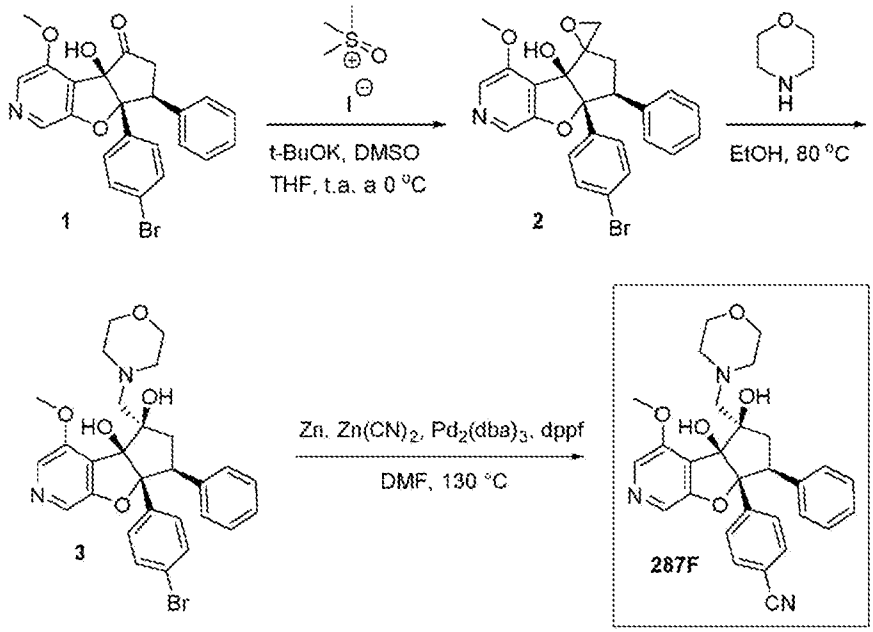
Síntesis de (4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 286F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-*N*-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 0.650 g, 1.18 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.1 ml, 11.8 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (5.0 ml) y se calentó de nuevo durante 12 h a 80ºC. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol en diclorometano al 20% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar por HPLC prep. de fase inversa, las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 365 mg, 57%. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [Chiralpak IG (4.6 × 250) mm, 5 µ]; *n*-Hexano/EtOH=85/15 (V/V) Pico 1 (Comp. Nº 286F, 19 mg), $[\alpha]_D$ -9.3° (c 0.23, $CHCl_3$), R_t = 14.7, ee 99.52%; MS (ESI) *m/z* 537.23 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.07-6.98 (m, 5H), 5.83 (t, *J* = 56.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 14.2, 1H), 3.17 (s ancho, 1H), 2.89 (s ancho, 2H), 2.69 (s ancho, 2H), 2.03 (s ancho, 1H). Pico 2 (19 mg), $[\alpha]_D$+9.0° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 20.05, ee :98.48%; MS (ESI) *m/z* 537.22 $[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.05-6.98 (m, 5H), 5.97 (t, *J* = 56.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 14.1, 1H), 3.18 (s ancho, 1H), 2.89 (s ancho, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.13 (s ancho, 1H).

Ejemplo 287

Rac-4-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 287F)





Síntesis de *rac*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-7,7a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5,2'-oxiran]-4b(6H)-ol (**2**)

A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0.38 g, 1.76 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió *terc*-butóxido potásico 1.0 M (1.65 ml, 1.65 mmol) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción después se enfrió a -5ºC, y se añadió lentamente *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**1**, 0.50 g, 1.10 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción después se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó por adición de agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua fría, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-7,7a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5,2'-oxiran]-4b(6H)-ol (**2**). Rendimiento: 0.17 g, 33%; MS (ESI) *m/z* 466.10[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

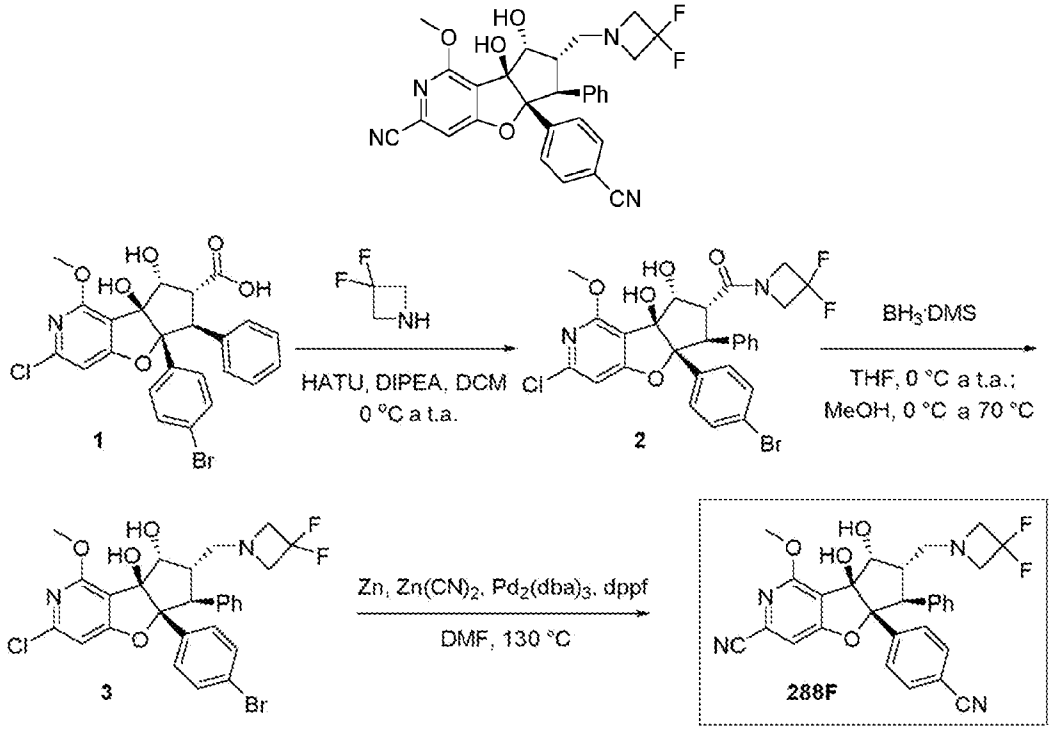
En un vial sellado una disolución del compuesto *rac-(4bR,7S,7aR)*-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-7,7a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5,2'-oxiran]-4b(6*H*)-ol (**2**, 0.1 g, 0.215 mmol) y morfolina (0.092 ml, 1.07 mmol) en etanol se calentó a 80ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto bruto obtenido se trituró con éter dietílico. El sólido obtenido se trituró de nuevo con pentano y se secó para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**). Rendimiento 0.040 g, 34.0%; MS (ESI) *m/z* 553.28[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-4-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 287F)

A la disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**, 0.050 g, 0.090 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml), se añadieron cianuro de zinc (0.064 g, 0.54 mmol) y zinc en polvo (0.001 g, 0.01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0024 g, 0.0027 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.0018 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 5 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa Después de purificación el compuesto se cargó en una columna Phenomenex (strata-X-C) y se eluyó en amoniaco metanólico al 5% para obtener el *rac-4*-((4b*S*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo puro (Comp. Nº 287F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.01 g, 22%; MS (ESI) *m/z* 500.3[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 3.49 (s ancho, 4H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 3H), 2.39-1.90 (m, 4H).

Ejemplo 288

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 288F)



Síntesis de *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7R,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico (**1**, 2.0 g, 3.76 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (2.14 g, 5.64 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (4.0 ml, 22.1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después se añadió hidrocloruro de 3,3-difluoroazetidina (1.43 g, 11.2 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 0-5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-((5a*R*,6*S*,7R,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**2**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.00 g, 90%; MS (ESI) *m/z* 605.10[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**)

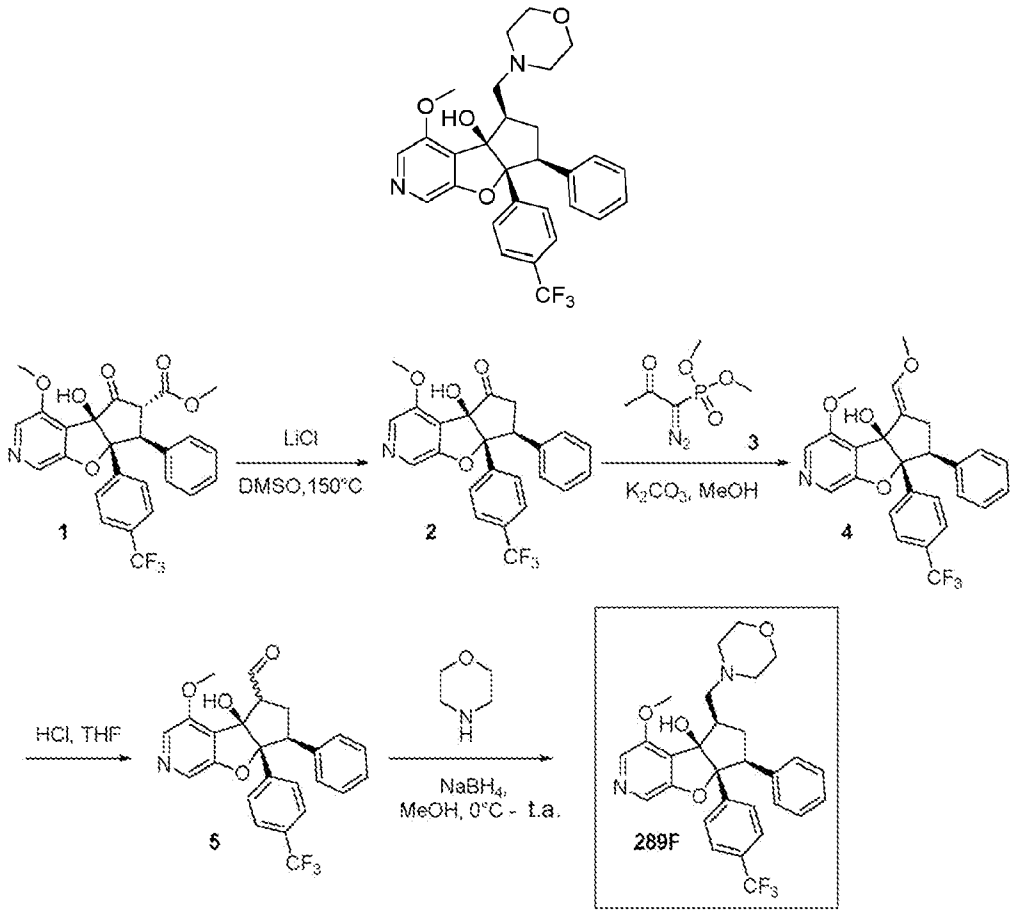
A una disolución de *rac*-((5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**2**, 2.00 g, 3.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3.5 ml, 36.4 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 10 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 5% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 593.19[M+1]$^+$.

Síntesis de (5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 288F)

A una disolución de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**3**, 1.0 g, 1.68mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.15 g, 10.1 mmol) y zinc en polvo (0.011 g, 0.168 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.186 g, 0.336 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.153 g, 0.168 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 130ºC durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño nº de malla 100-200) usando metanol en diclorometano al 2-3% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 288F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.50 g, MS (ESI) *m/z* 531.23 [M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [CHIRALPAK IA (4.6 X 250) mm, 5 µ]: CO_2/MeOH/TEA (80:20:0.2)]. Pico 1 (160 mg),R_t = 2.416 min, ee: 99.78%, $[\alpha]_D$ -89.4° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) *m/z* 531.23[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.56 -7.51(m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (s ancho, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H). Pico-2 (170 mg), R_t = 4.573 min, ee: 99.32%, $[\alpha]_D$ +71.9° (c 0.35, $CHCl_3$) MS (ESI) *m/z* 531.23 [M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 7.55 -7.50 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.07(m, 2H), 7.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (s ancho, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 2H).

Ejemplo 289

Rac-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 289F)



Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**2**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de metilo (**1**, 2.0 g, 3.98 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml), se añadió cloruro de litio (0.50 g, 11.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150ºC durante 15 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua fría. El sólido obtenido se

filtró, se lavó con agua y después se disolvió en diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (nº de malla 100-200) eluyendo con diclorometano para proporcionar la *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.15 g, 75%; MS (ESI) *m/z* 442.2[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (**4**)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-5-ona (**2**, 1.30 g, 2.94 mmol) en metanol (15 ml) a 0ºC se añadió dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (**3**, 0.84 g, 4.42 mmol) seguido de carbonato de potasio (0.81 g, 5.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 min, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar el *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.1 g, 79.7%; MS (ESI) *m/z* 470.25 [M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbaldehído (**5**)

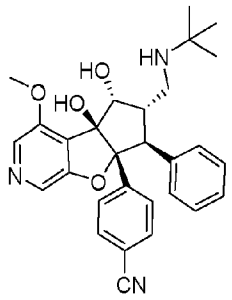
A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*,*E*)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (**4**, 1.0 g, 2.13 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0ºC se añadió ácido clorhídrico 6 N (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH ~7 y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró , el producto bruto obtenido se trituró en n-pentano y se separó por filtración para dar el *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-5-carbaldehído (**5**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.62 g, 64%; MS (ESI) *m/z* 454.26[M-1]$^-$.

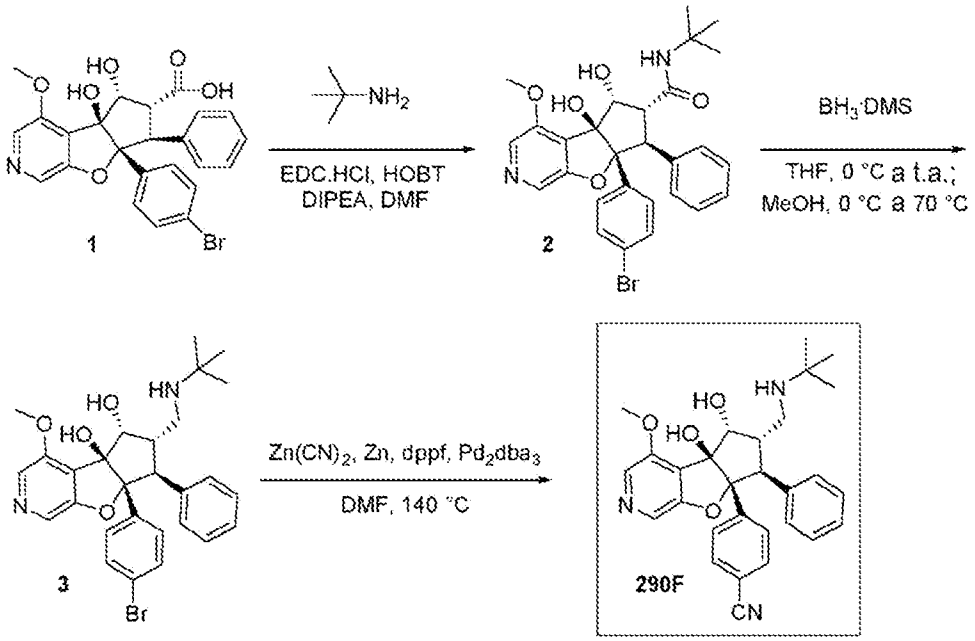
Síntesis de *rac*-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Comp. Nº 289F)

A una disolución de *rac*-(4b*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-5-carbaldehído (**5**, 0.61 g, 1.34 mmol) en metanol (20 ml) a 0ºC, se añadió morfolina (0.68 ml, 6.7 mmol) y ácido acético (catalítico). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después se añadió borohidruro sódico (0.05 g, 1.34 mmol) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *rac*-(4b*R*,5*R*,7*S*,7a*R*)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-4b-ol (Comp. Nº 289F) como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg, 1.4%; MS (ESI) *m/z* 527.27[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.80-3.52 (m, 6H), 3.08-2.58 (m, 5H), 2.28 (m, 2H).

Ejemplo 290

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4*b*,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4*b*,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 290F)





Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (**2**)

A una disolución de ácido *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxílico (**1**, 5.0 g, 10.0 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 ml) a 0ºC, se añadieron 2-metilpropan-2-amina (6.0 g, 50.0 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (11.0 ml, 60.0 mmol), hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (5.70 g, 30.0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4.50 g, 30.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada para obtener un sólido. Este sólido se separó por filtración y la torta de filtración se disolvió en metanol en diclorometano al 10%. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y metanol en diclorometano al 0-4% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar la *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-*N*-(*terc*-butil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.80 g, 32%; MS (ESI) *m*/*z* 553.41[M+1]$^+$.

Síntesis de *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((terc-butilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-N-(*terc*-butil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**2**, 1.8 g, 3.20 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (4.50 ml, 48.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0ºC y se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Tras completarse, el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y metanol en diclorometano al 0-15% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.40 g, 82.3%; MS (ESI) *m*/*z* 539.45 [M+1]$^+$.

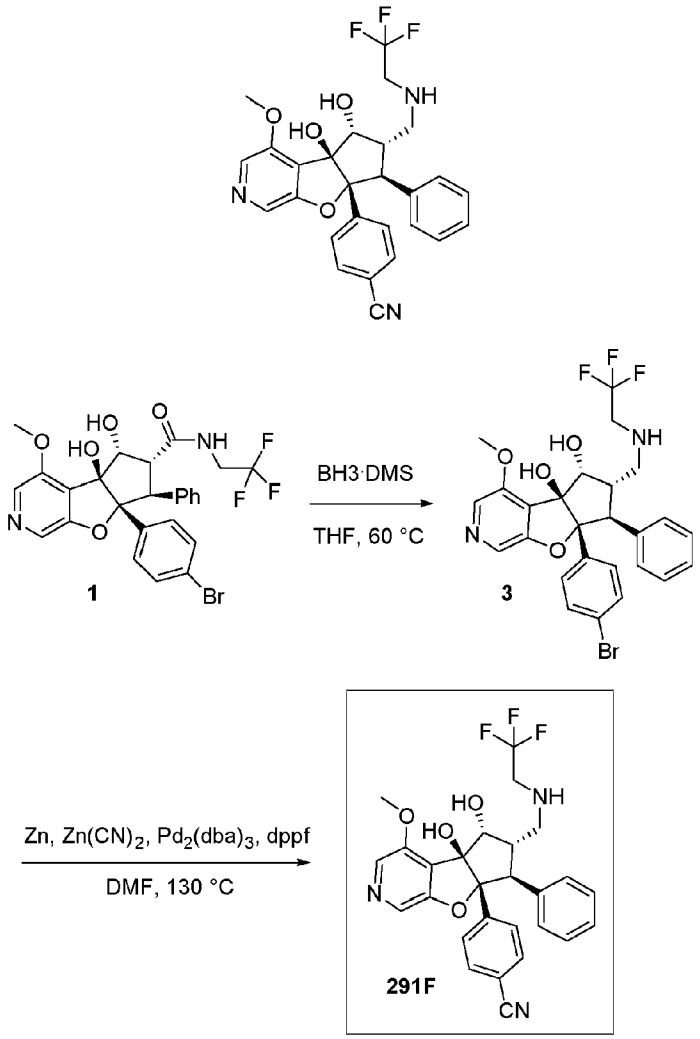
Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 290F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**, 1.40 g, 2.50 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.70 g, 15.0 mmol) y zinc en polvo (0.081 g, 1.25 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó en atmósfera de argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.114 g, 0.125 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.14 g, 0.25 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140ºC durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (nº de malla 100-200) y metanol en diclorometano al 0-15% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((*terc*-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-

tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.820 g, 65% (racémico); MS (ESI) *m/z* 486.49 $[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [chiralpak IG (4.6 x 150) mm, 5 µ], CO2/TEA al 0.1% en EtOH=(60/40) Pico 1 (Comp. Nº 290F, 55 mg), $[\alpha]_D$ -34.2° (c 0.25, $CHCl_3$), R_t = 1.73 min, ee: 99.9%; MS (ESI) *m/z* 486.36$[M+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.35(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 1.57-1.52 (s, 1H), 0.98 (s, 9H). Pico-2 (58 mg) $[\alpha]_D$ +28.5° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 2.42 min, ee : 99.88%; MS (ESI) *m/z* 486.32$[M+1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.44 Hz, 2H), 7.35(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 0.94 (s, 9H).

Ejemplo 291

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 291F)



Síntesis de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (**3**)

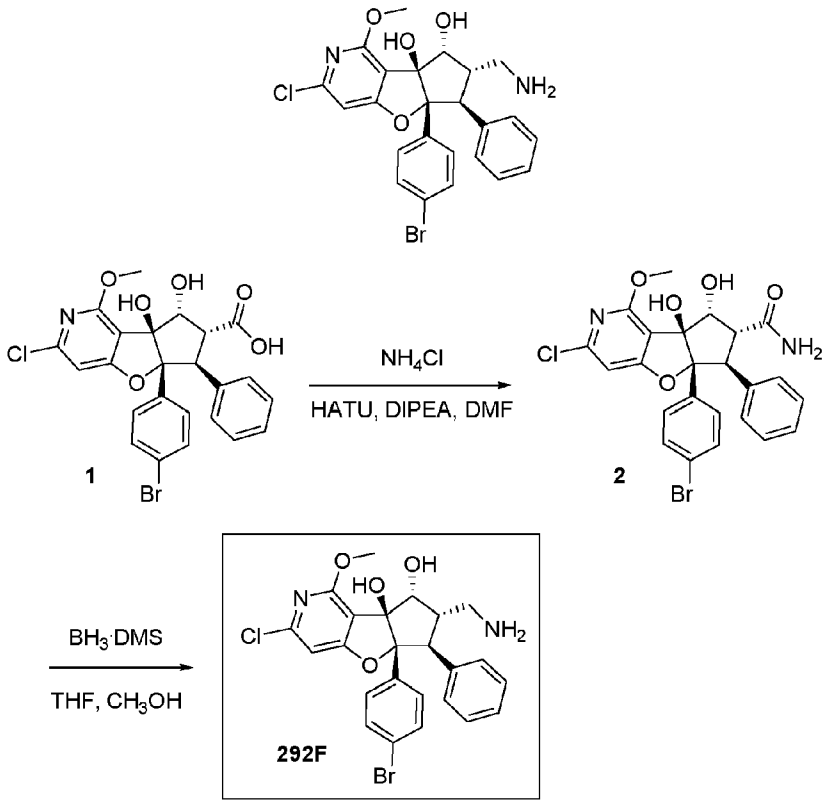
A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-6-carboxamida (**1**, 1.20 g, 1.9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.90 ml, 19.0 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó a 60ºC durante 3 h. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol (10.0 ml) y se calentó de nuevo durante 16 h a 60ºC. La mezcla de reacción se concentró para dar el *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.0 g, 85%; MS (ESI) *m/z* 565.1 $[M+1]^+$

Síntesis de 4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 291F)

A una disolución de *rac*-(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (**3**, 1.0 g, 1.7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15.0 ml), se añadieron cianuro de zinc (1.24 g, 10.6 mmol) y zinc (0.115 g, 1.7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.029 g, 0.05 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.048 g, 0.05 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 16 h. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando acetato de etilo en hexano al 30-70% como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó de nuevo por prep. de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar el *rac*-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 291F) como un sólido blanco. Rendimiento: 513 mg, 56%. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral [Chiralpak IG (4.6×250)mm, 5 µ]; CO_2/TEA al 0.1% en EtOH=(60/40); Pico 1 (108 mg), $[\alpha]_D$ +29.5° (c 0.26, $CHCl_3$), R_t = 1.84, ee >99%; MS (ESI) *m/z* 512.27 $[M+1]^+$; UPLC: 98.7%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.39 (s ancho, 1H).Pico 2 (117 mg), $[\alpha]_D$ -30.7° (c 0.27, $CHCl_3$), R_t = 2.23, ee >95%; MS (ESI) *m/z* 512.27 $[M+1]^+$; UPLC: 95.7%; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 292

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 292F)



Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**)

A una disolución agitada de ácido *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (**1**, 0.1 g, 0.18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió HATU (69.77 mg, 0.18300 mmol) y después DIPEA (0.15 ml, 0.87000 mmol). Después de 1 h el análisis por LCMS (tomado en metanol) indicaba el consumo completo del material de partida, por lo que se añadió cloruro amónico en una porción. La reacción se dejó agitar durante 65 h adicionales, momento en el que la mezcla se vertió sobre agua y se diluyó con acetato de etilo. El material orgánico se lavó con disolución sat. de cloruro amónico, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y el disolvente se separó a vacío para

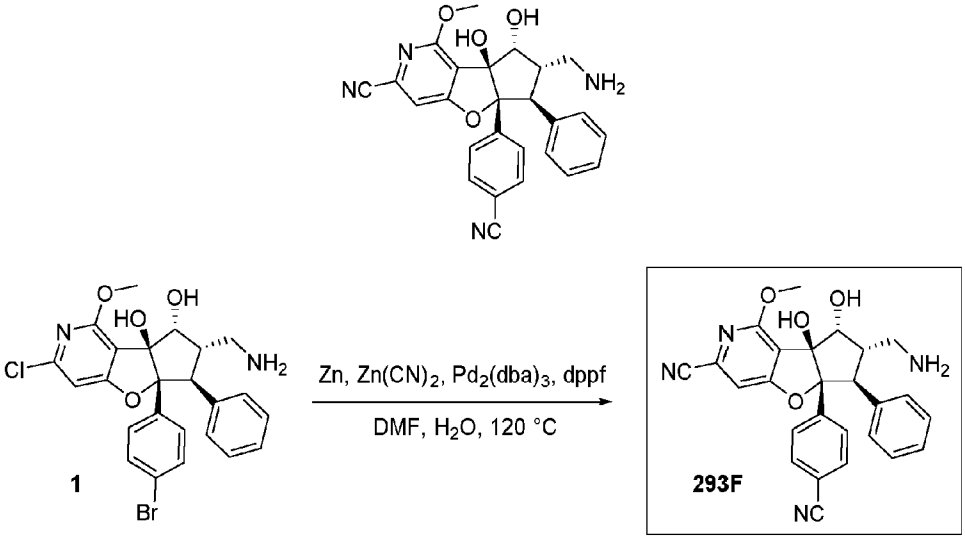
proporcionar la *rac*(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z* 531.1, 533.1 $[M + 1]^+$.

Síntesis de *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 292F)

A una disolución agitada de *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (**2**, 0.09g, 0.16300 mmol) en THF (2.5 ml) se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.84 ml, 1.68 mmol) gota a gota. Después de 3.5 h la reacción se enfrió a t.a. y se añadió lentamente MeOH (1 ml) con evolución vigorosa de gas. La reacción después se calentó a 60ºC y se siguió por LCMS. 20 h después de la adición de metanol, el vial se enfrió a t.a. y el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en una mezcla de diclorometano y metanol, después se purificó en una columna de intercambio iónico strata, lavando primero con acetonitrilo y MeOH (dos veces con cada uno), después eluyendo el producto con varios lavados con una disolución de 5% de NH_4OH, 20% de diclorometano, y 75% de MeOH. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se recogió en una mezcla de agua y acetonitrilo. Esta disolución se congeló y se liofilizó para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 292F) como un sólido blanco. Rendimiento: 69 mg, 81%. LCMS (ESI) *m/z* 517.1, 519.1 $[M+ 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 1H).

Ejemplo 293

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 293F)

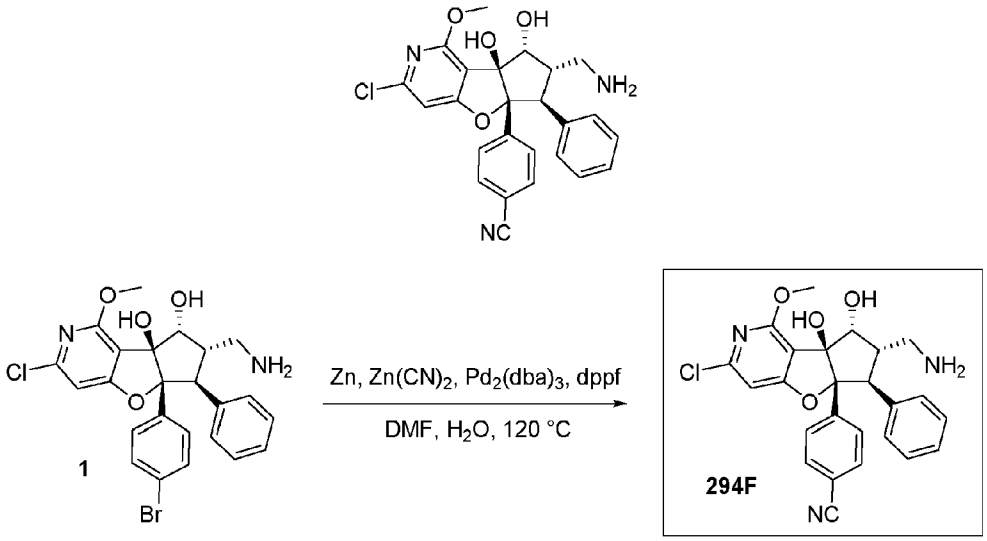


Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 293F)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46 mg, 0.39 mmol), dppf (31 mg, 0.056 mmol) y zinc (4 mg, 0.056 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.56 ml) y 0.056 ml de agua. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120ºC. Después de 45 min el análisis por LCMS indicaba que el producto y producto clorociano eran componentes mayoritarios. La mezcla se enfrió a t.a. después de 1 h, se diluyó con metanol y unas gotas de DMSO y después se filtró a través de Celite. La almohadilla se lavó varias veces con metanol que contenía una pequeña cantidad de DMSO. Los disolventes volátiles se separaron a vacío, el residuo se diluyó con DMSO y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 293F). Rendimiento: 6.0 mg, 23%. LCMS (ESI) *m/z* 455.1 $[M + 1]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 -7.01 (m, 4H), 7.00 - 6.91 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 2.90 (s, 1H).

Ejemplo 294

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 294F)

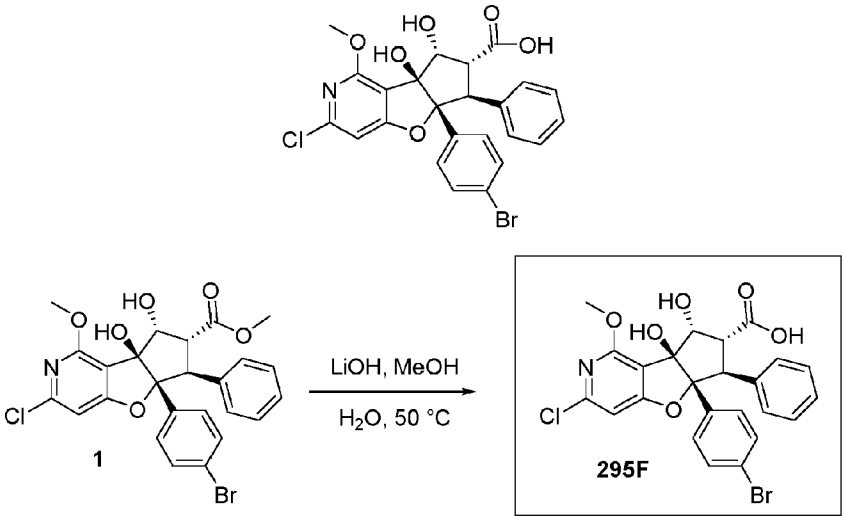


Síntesis de *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 294F)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (**1**, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46 mg, 0.39 mmol), dppf (31 mg, 0.056 mmol) y zinc (4 mg, 0.056 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.56 ml) y agua (0.056 ml). Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120ºC. Después de 45 min el análisis por LCMS indicaba que el producto y el producto bis-cianado eran los componentes mayoritarios. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después de 1 h, se diluyó con metanol y unas gotas de DMSO y después se filtró a través de Celite. La almohadilla se lavó varias veces con metanol que contenía una pequeña cantidad de DMSO. Los disolventes volátiles se separaron a vacío, el residuo se diluyó con DMSO y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 294F). Rendimiento: 7.5 mg, 28%. LCMS (ESI) *m/z* 464.2, 466.4 [M+1 RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dq, *J* = 13.4, 7.1 Hz, 4H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.61 -4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.91 (s ancho, 1H).

Ejemplo 295

Ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (Comp. Nº 295F)



Síntesis de ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7R,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (Comp. Nº 295F)

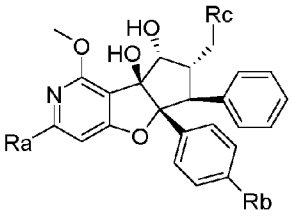
A una disolución agitada de *rac*-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metilo (**1**, 1.09 g, 1.99 mmol) en metanol (40

ml) se añadió agua (4 ml) y después hidróxido de litio (477 mg, 19.9 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó enérgicamente y se calentó a 50ºC con un refrigerante de reflujo durante 4.5 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0ºC y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (19.9 ml, 19.9 mmol) con agitación enérgica. Se añadieron unas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer la mezcla ligeramente ácida. La mayor parte del metanol se separó en un rotavapor. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, y se secaron a vacío a 40ºC durante la noche para proporcionar el ácido *rac*-(5a*R*,6*S*,7R,8*R*,8a*S*)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico bruto (Comp. Nº 295F) como un sólido blanco. Rendimiento: 961 mg, 90%; MS (ESI) *m/z* 532.1, 534.0[M+1]$^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.24 -7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

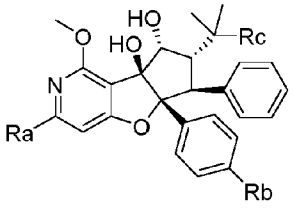
Ejemplo 296

Los siguientes compuestos, indicados a continuación como compuestos de A a DQ, los puede sintetizar un experto en la técnica de acuerdo con los procedimientos proporcionados en los métodos generales ("GM") y/o los ejemplos individuales ("EXP"). Los compuestos contienen sustituyentes Ra, Rb y Rc, que se definen en la tabla 1. Por ejemplo, el primer compuesto a continuación es el compuesto A, y se puede preparar a partir de los materiales de partida adecuados de acuerdo con los procedimientos descritos en el método general ("GM") 3 o GM3.

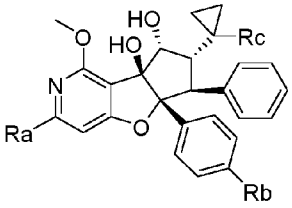
Los compuestos A - DQ (Compuestos S, T, U, V, W, AD, AE, AL, AM, AQ, AR, AS, BF, BG, BK, BO, BS, CR, CY, DC, DG, DK y DO no son parte de la invención según se reivindica)



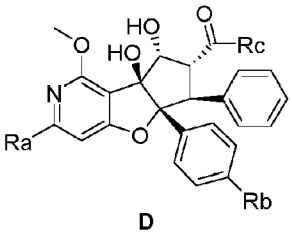
A
GM3



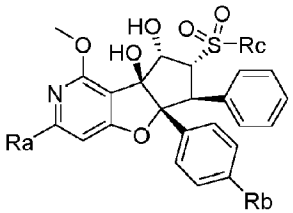
B
GM8



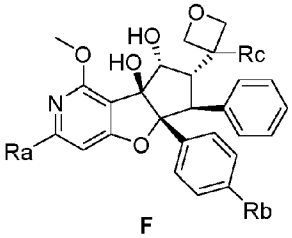
C
GM9



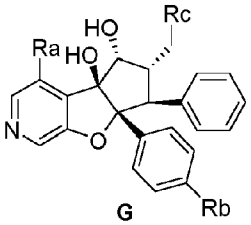
D
GM3



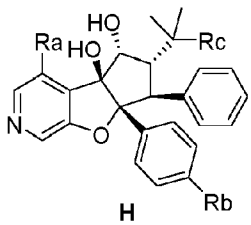
E
GM6,7



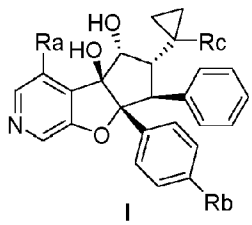
F
GM10



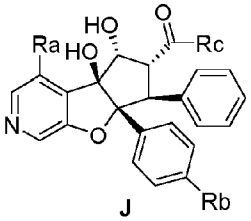
G
GM3



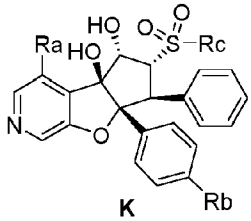
H
GM8



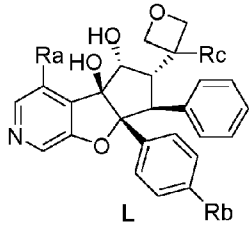
I
GM9



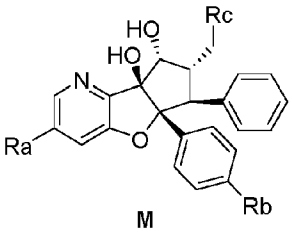
J
GM3



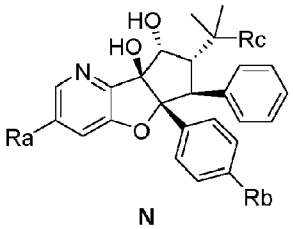
K
GM6,7



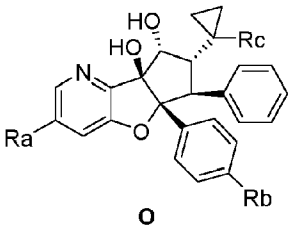
L
GM10



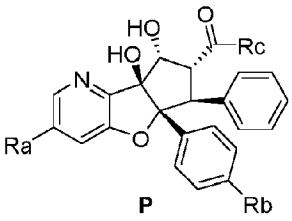
M
GM3



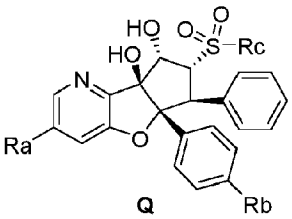
N
GM8



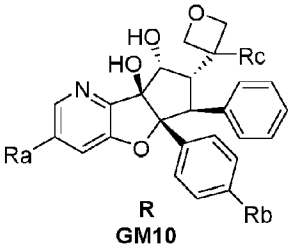
O
GM9



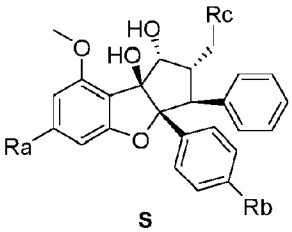
P
GM3



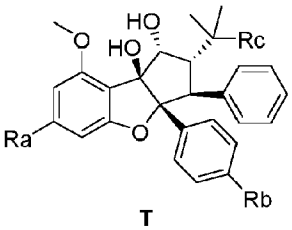
Q
GM6,7



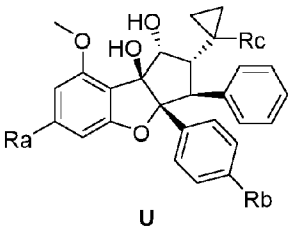
R
GM10



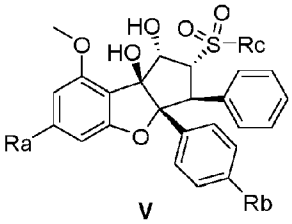
S
GM3



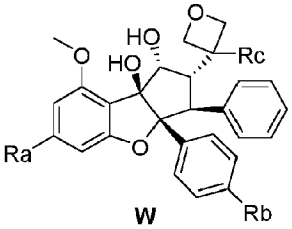
T
GM8



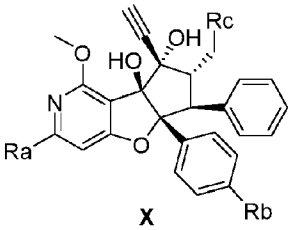
U
GM9



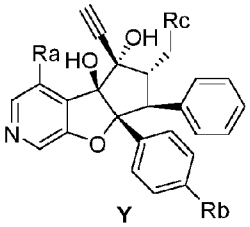
V
GM6,7



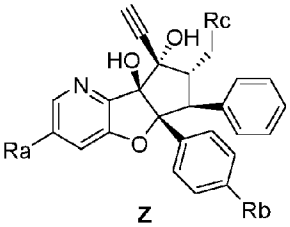
W
GM10



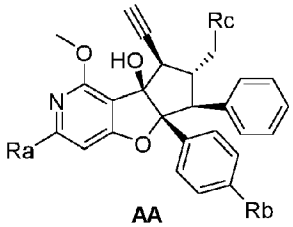
X
EXP190



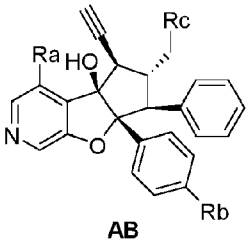
Y
EXP190



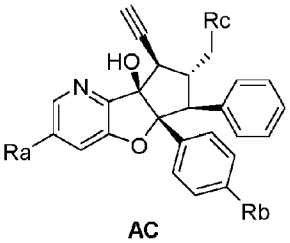
Z
EXP190



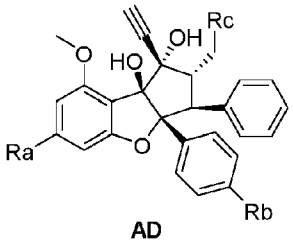
AA
EXP48



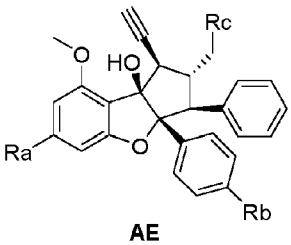
AB
EXP48



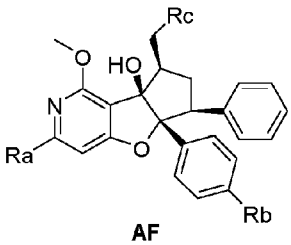
AC
EXP48



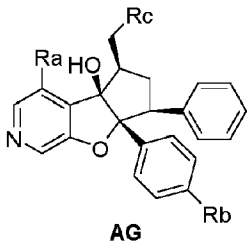
AD
EXP190



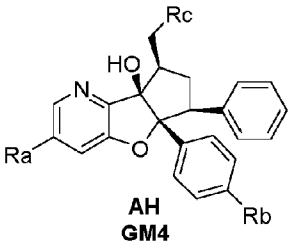
AE
EXP48



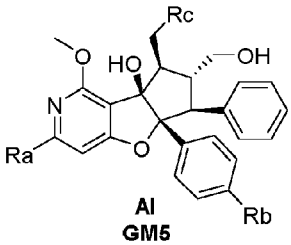
AF
GM4



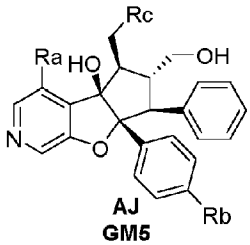
AG
GM4



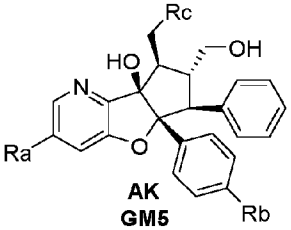
AH
GM4



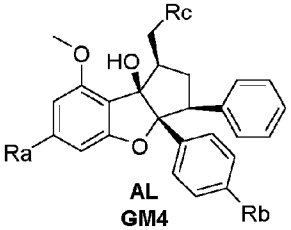
AI
GM5



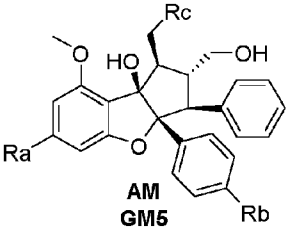
AJ
GM5



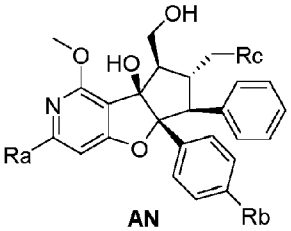
AK
GM5



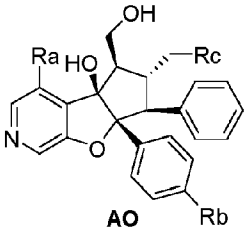
AL
GM4



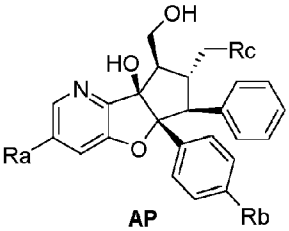
AM
GM5



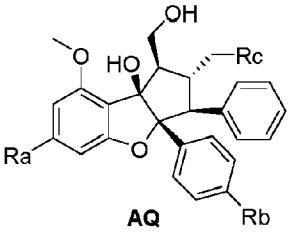
AN
GM3



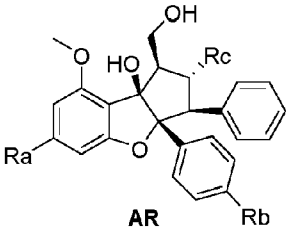
AO
GM3



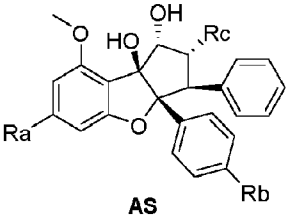
AP
GM3



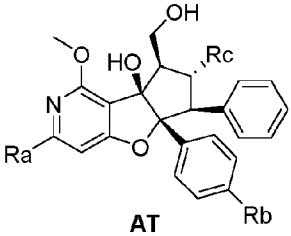
AQ
GM3



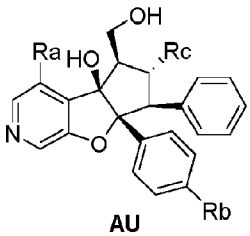
AR
EXP270



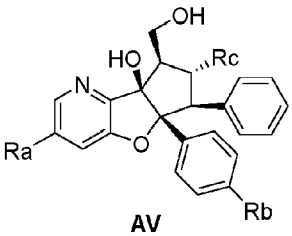
AS
EXP270



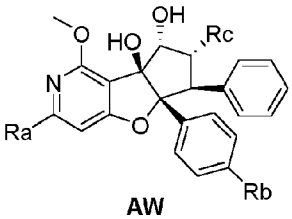
AT
EXP270



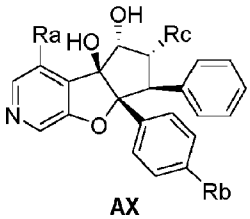
AU
EXP270



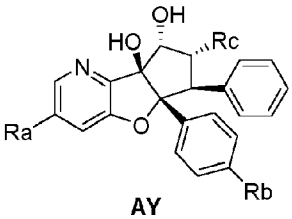
AV
EXP270



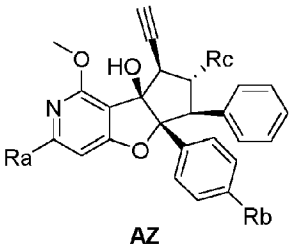
AW
EXP270



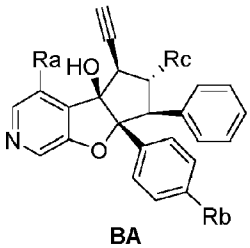
AX
EXP270



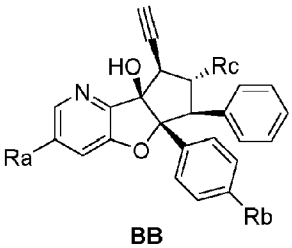
AY
EXP270



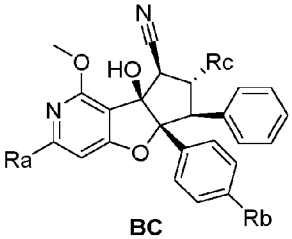
AZ
EXP48,270



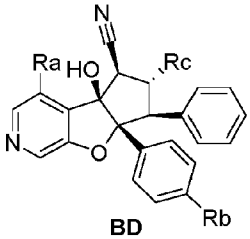
BA
EXP48,270



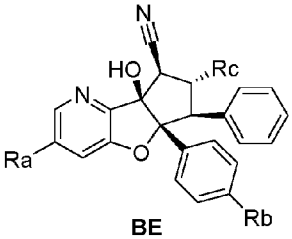
BB
EXP48,270



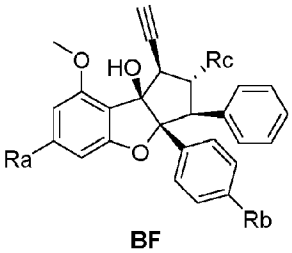
BC
GM4, EXP270



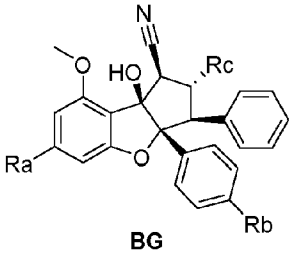
BD
GM4, EXP270



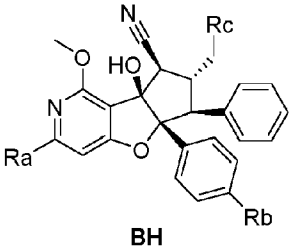
BE
GM4, EXP270



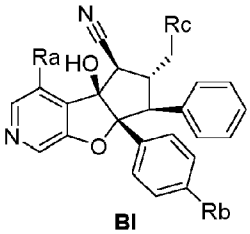
BF
EXP48,270



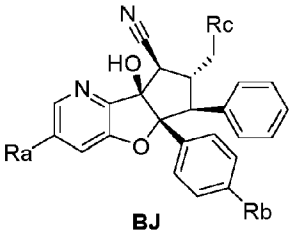
BG
GM4, EXP270



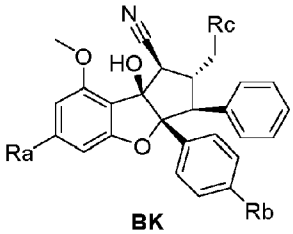
BH
GM3,4



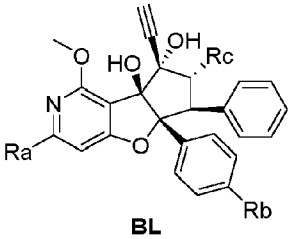
BI
GM3,4



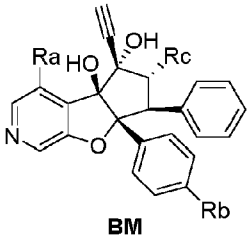
BJ
GM3,4



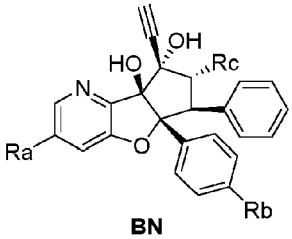
BK
GM3,4



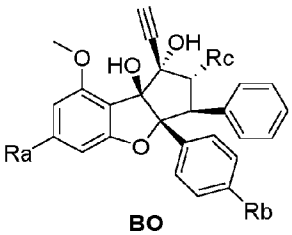
BL
EXP190,270



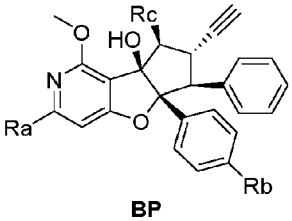
BM
EXP190,270



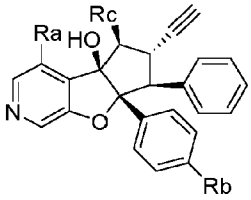
BN
EXP190,270



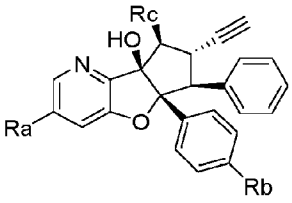
BO
EXP190,270



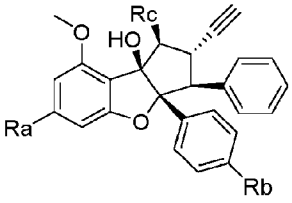
BP
GM3



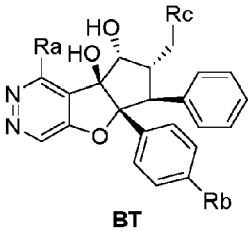
BQ
GM3



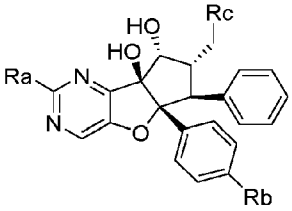
BR
GM3



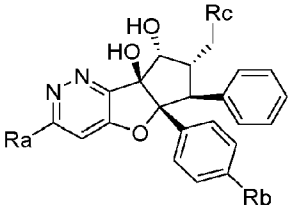
BS
GM3



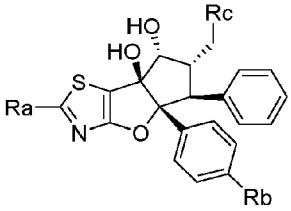
BT
GM3



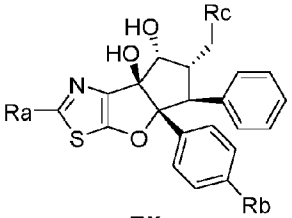
BU
GM3



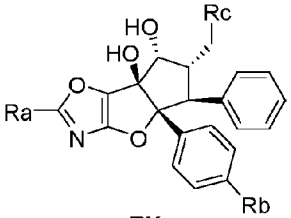
BV
GM3



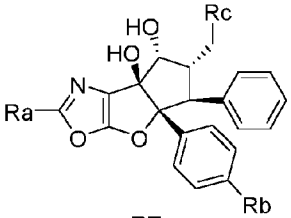
BW
GM3



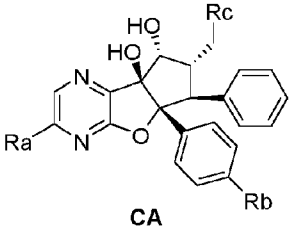
BX
GM3



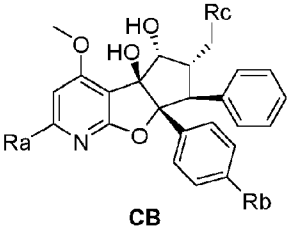
BY
GM3



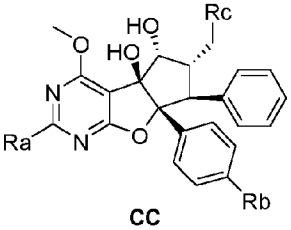
BZ
GM3



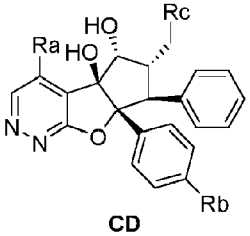
CA
GM3



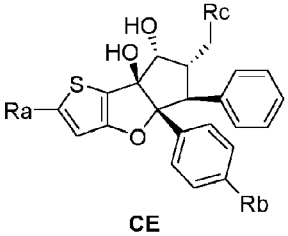
CB
GM3



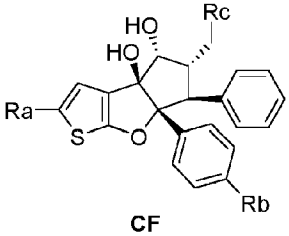
CC
GM3



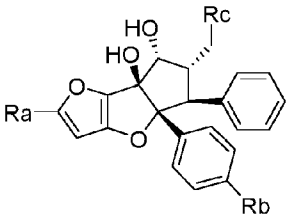
CD
GM3



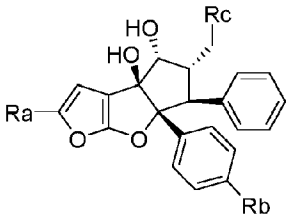
CE
GM3



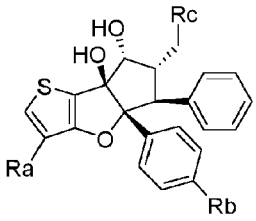
CF
GM3



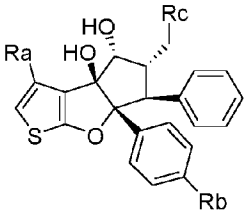
CG
GM3



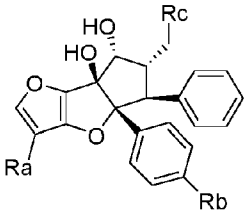
CH
GM3



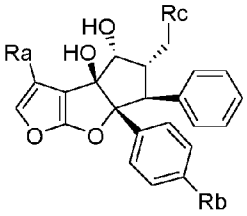
CI
GM3



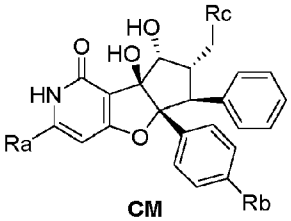
CJ
GM3



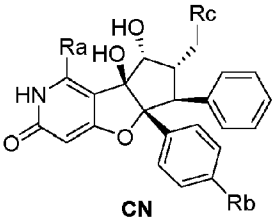
CK
GM3



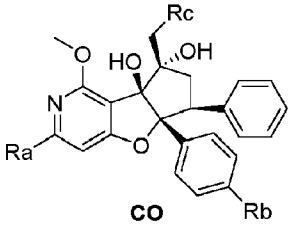
CL
GM3



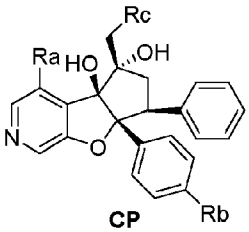
CM
GM3



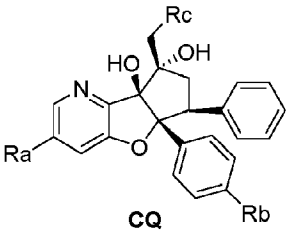
CN
GM3



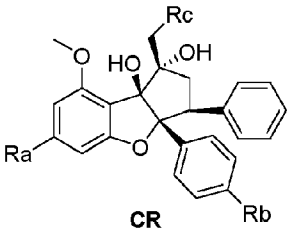
CO
GM12



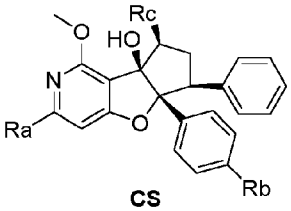
CP
GM12



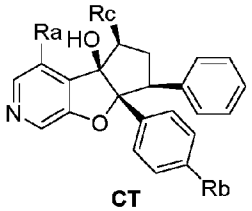
CQ
GM12



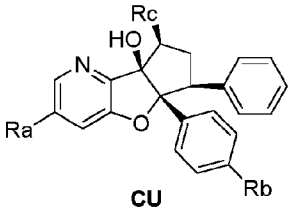
CR
GM12



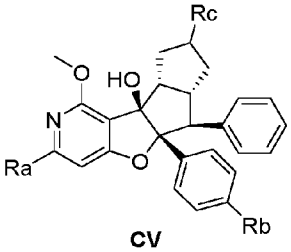
CS
GM3



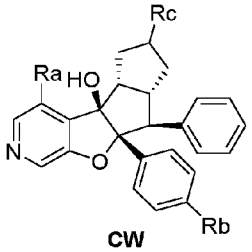
CT
GM3



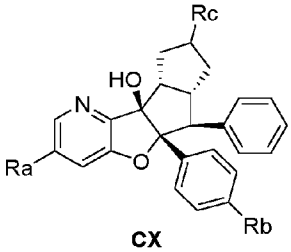
CU
GM3



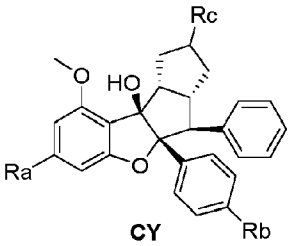
CV
GM11



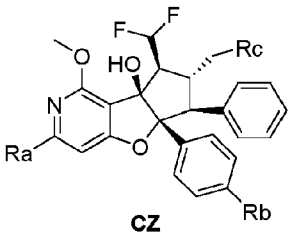
CW
GM11



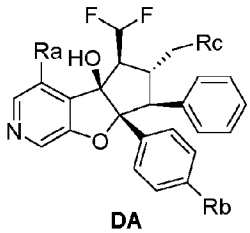
CX
GM11



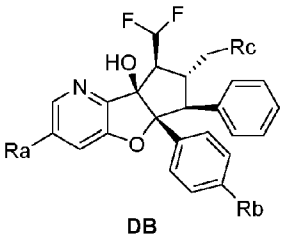
CY
GM11



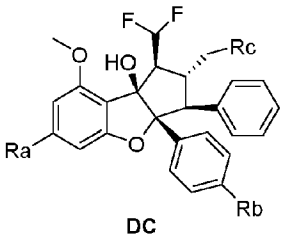
CZ
GM3



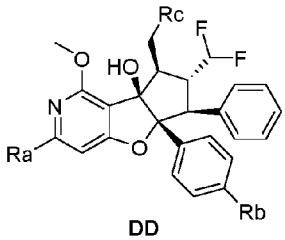
DA
GM3



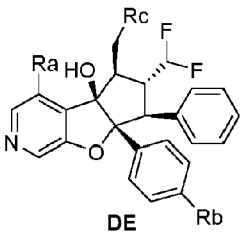
DB
GM3



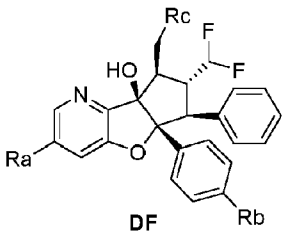
DC
GM3



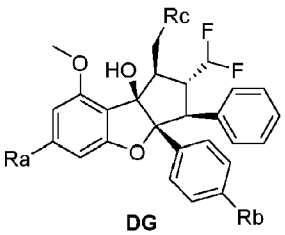
DD
GM5



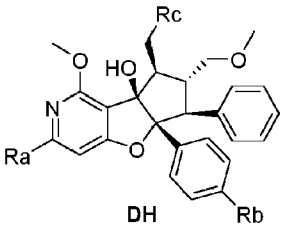
DE
GM5



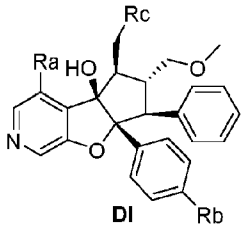
DF
GM5



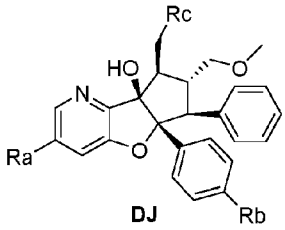
DG
GM5



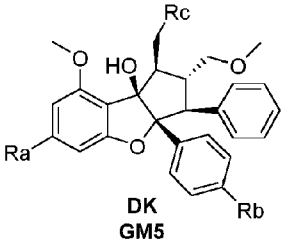
DH
GM5



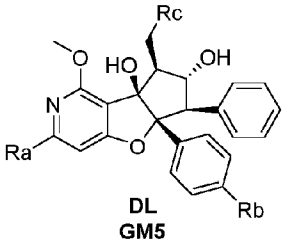
DI
GM5



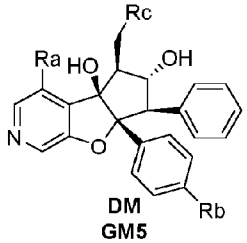
DJ
GM5



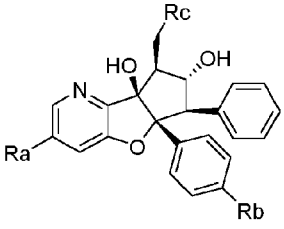
DK
GM5



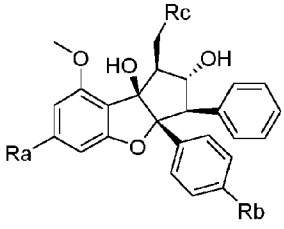
DL
GM5



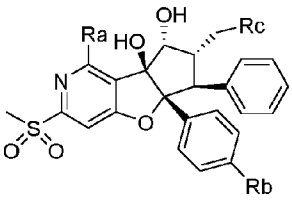
DM
GM5



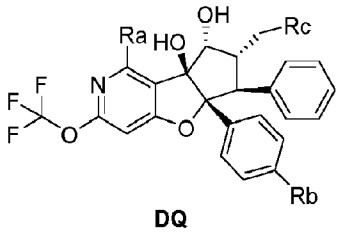
DN
GM5



DO
GM5

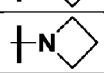
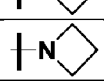
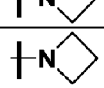
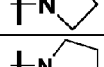
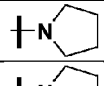
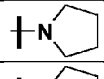
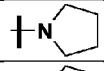
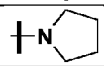
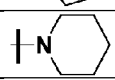
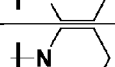


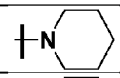
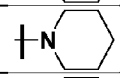
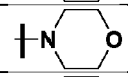
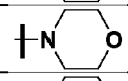
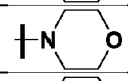
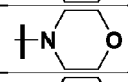
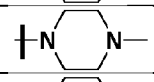
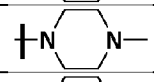
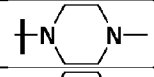
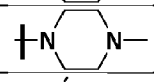
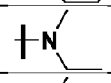
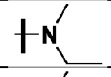
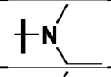
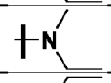
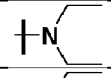
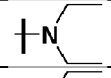
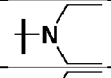
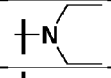
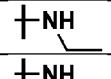
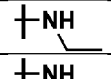
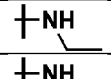
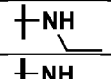
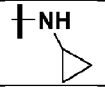
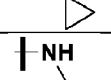
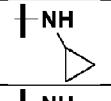
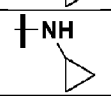
DP
GM3

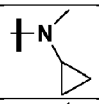
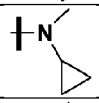
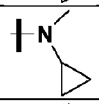
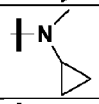
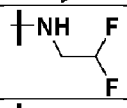
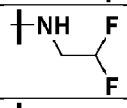
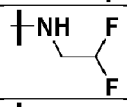
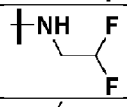
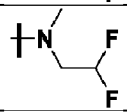
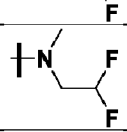
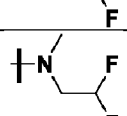
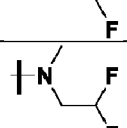
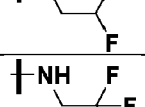
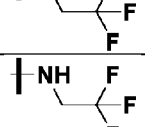
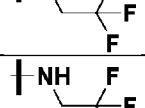
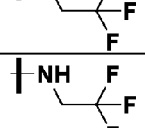
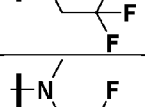
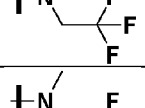


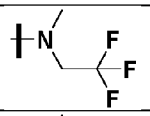
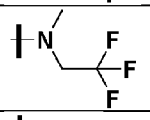
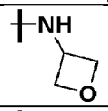
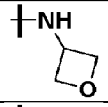
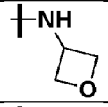
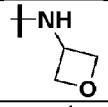
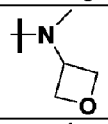
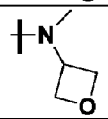
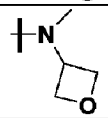
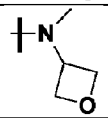
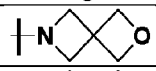
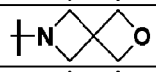
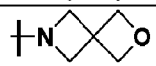
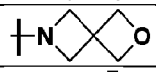
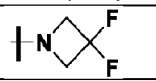
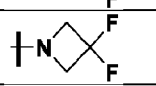
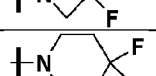
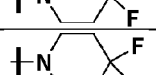
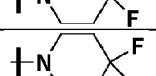
DQ
GM3

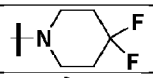
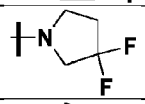
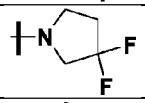
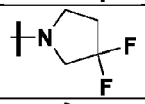
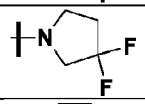
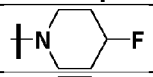
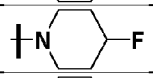
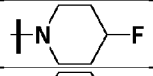
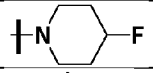
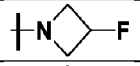
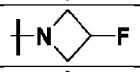
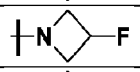
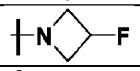
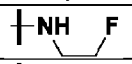
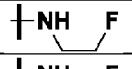
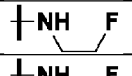
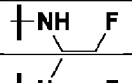
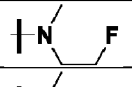
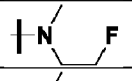
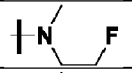
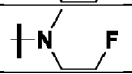
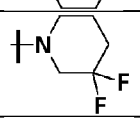
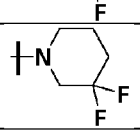
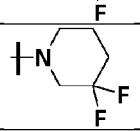
Tabla 1

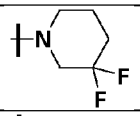
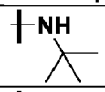
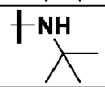
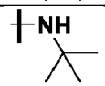
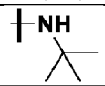
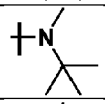
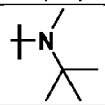
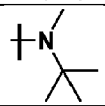
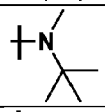
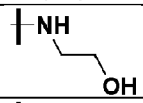
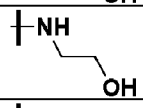
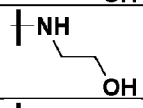
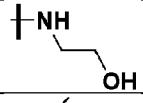
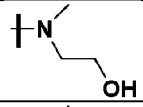
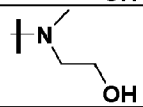
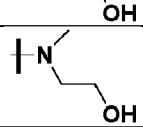
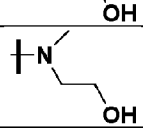
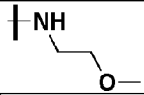
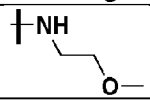
Ra	Rb	Rc
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

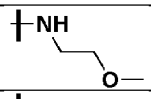
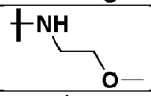
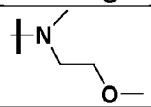
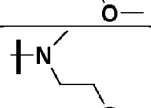
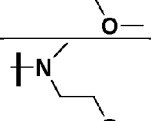
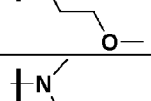
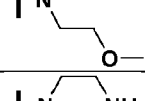
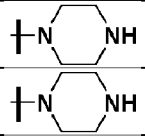
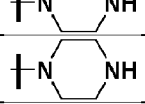
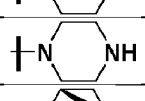
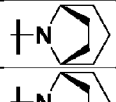
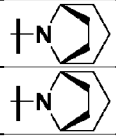
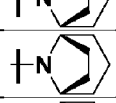
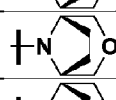
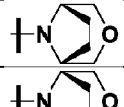
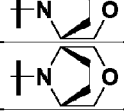
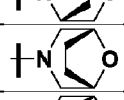
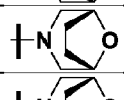
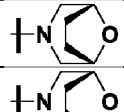
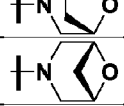
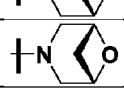
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

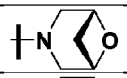
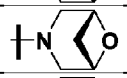
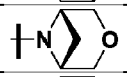
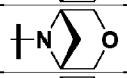
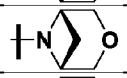
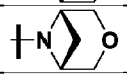
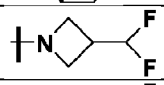
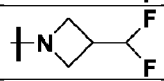
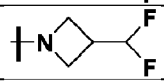
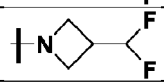
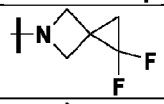
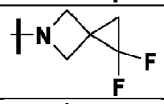
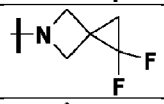
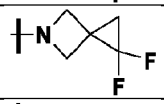
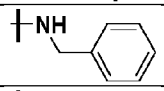
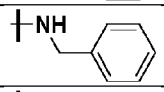
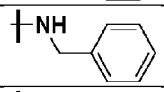
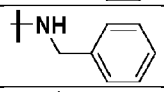
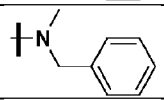
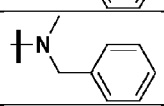
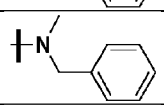
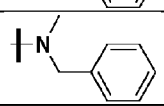
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

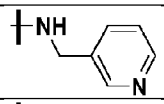
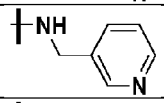
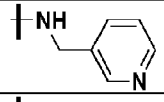
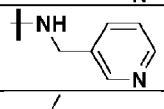
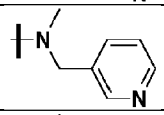
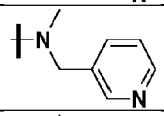
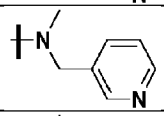
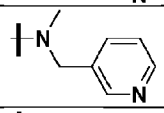
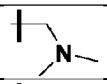
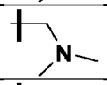
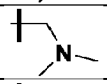
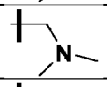
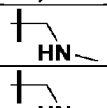
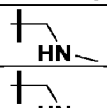
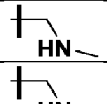
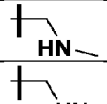
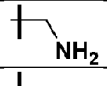
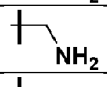
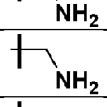
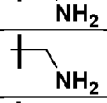
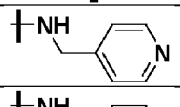
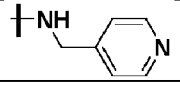
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

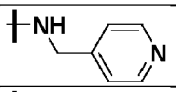
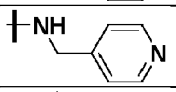
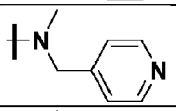
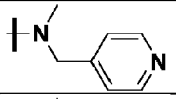
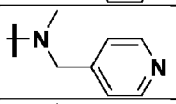
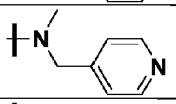
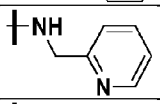
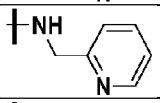
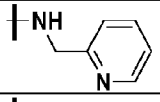
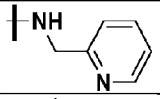
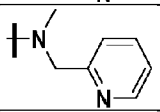
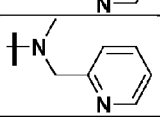
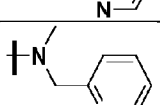
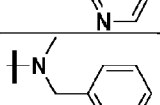
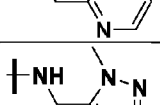
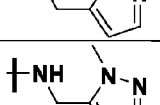
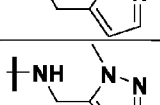
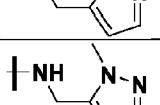
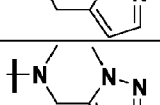
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

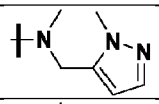
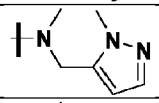
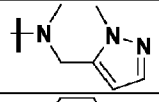
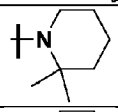
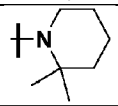
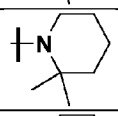
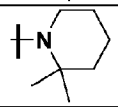
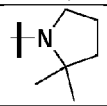
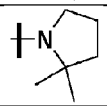
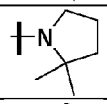
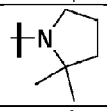
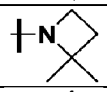
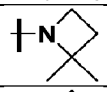
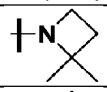
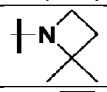
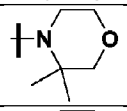
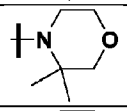
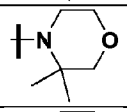
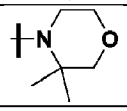
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

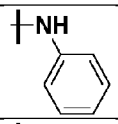
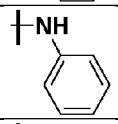
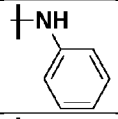
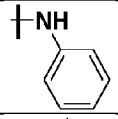
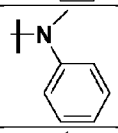
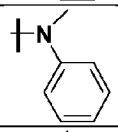
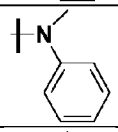
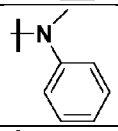
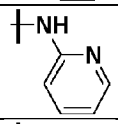
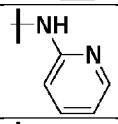
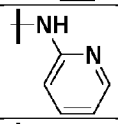
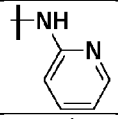
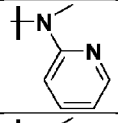
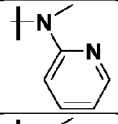
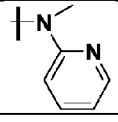
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

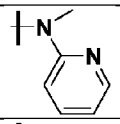
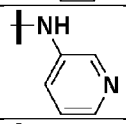
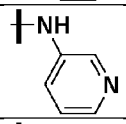
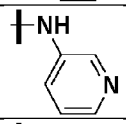
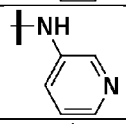
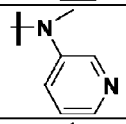
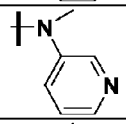
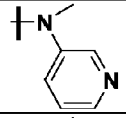
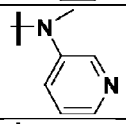
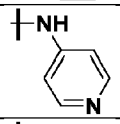
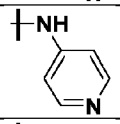
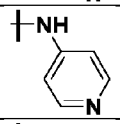
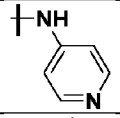
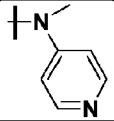
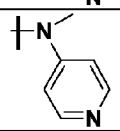
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	C1	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

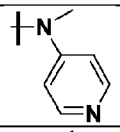
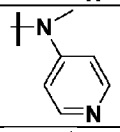
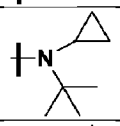
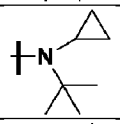
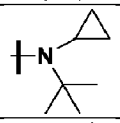
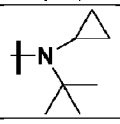
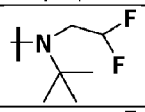
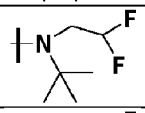
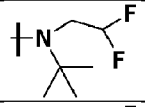
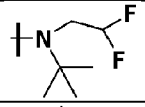
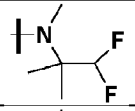
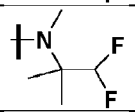
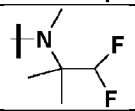
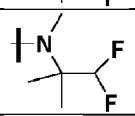
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

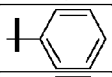
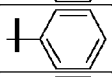
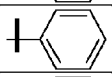
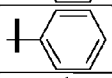
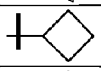
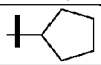
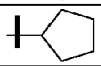
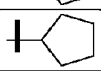
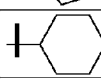
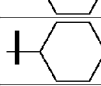
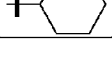
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

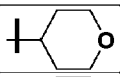
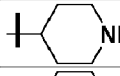
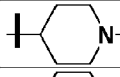
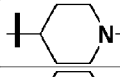
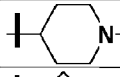
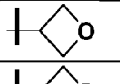
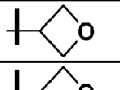
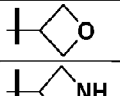
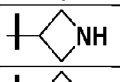
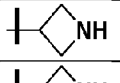
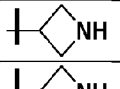
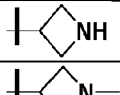
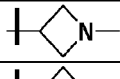
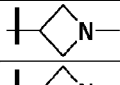
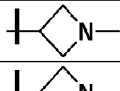
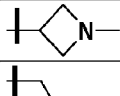
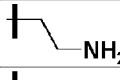
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

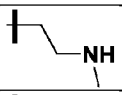
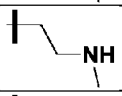
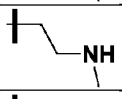
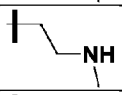
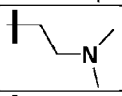
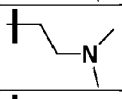
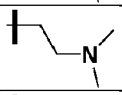
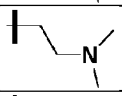
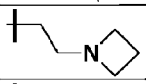
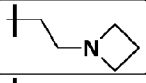
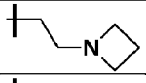
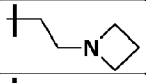
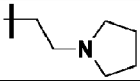
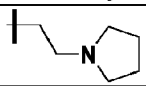
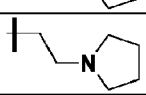
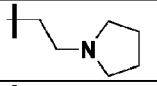
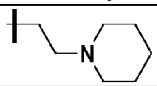
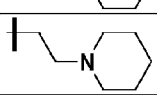
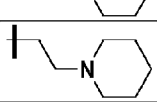
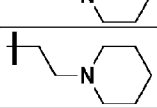
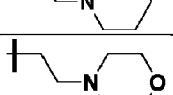
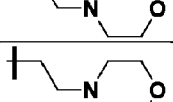
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

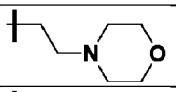
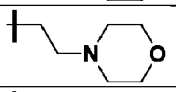
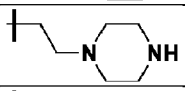
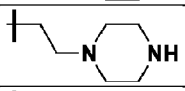
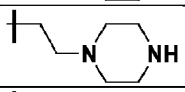
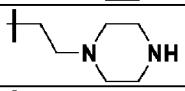
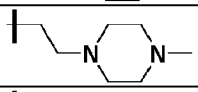
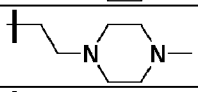
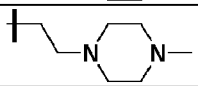
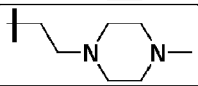
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

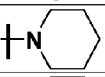
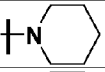
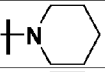
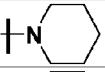
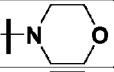
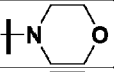
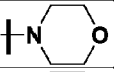
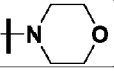
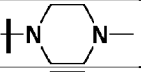
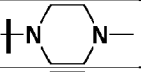
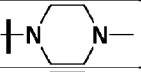
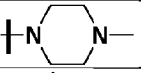
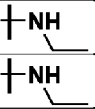
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

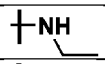
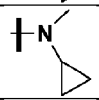
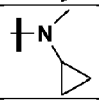
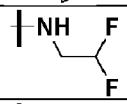
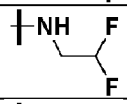
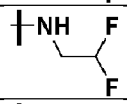
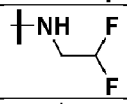
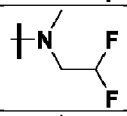
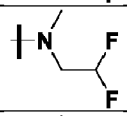
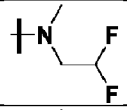
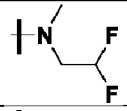
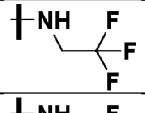
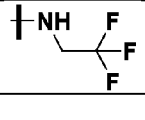
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

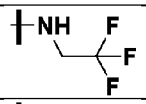
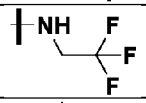
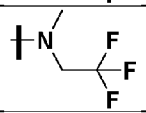
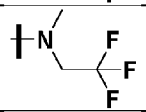
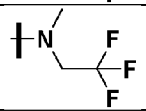
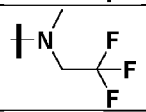
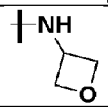
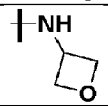
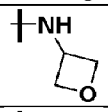
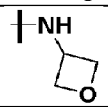
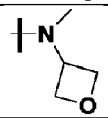
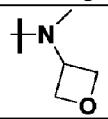
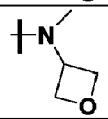
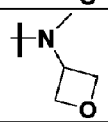
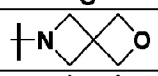
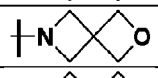
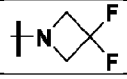
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

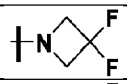
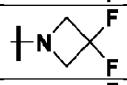
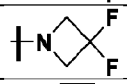
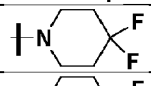
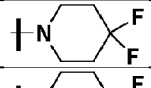
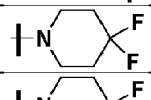
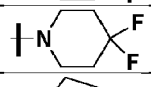
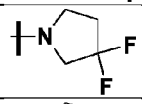
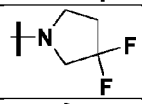
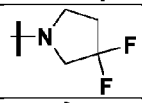
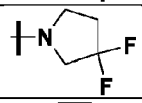
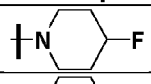
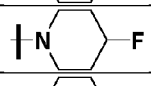
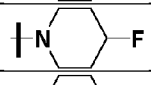
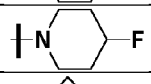
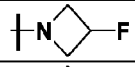
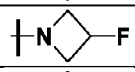
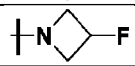
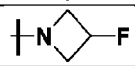
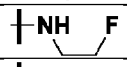
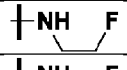
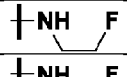
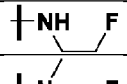
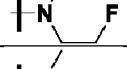
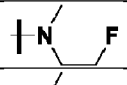
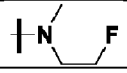
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

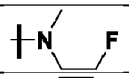
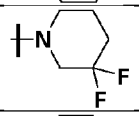
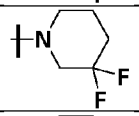
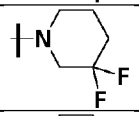
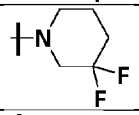
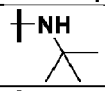
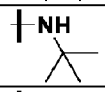
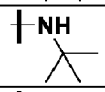
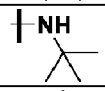
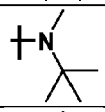
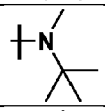
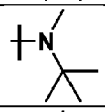
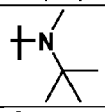
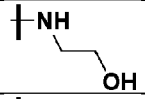
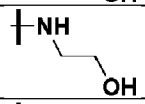
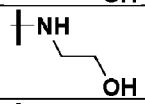
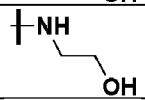
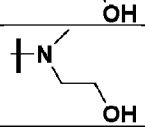
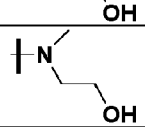
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

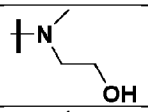
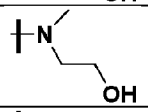
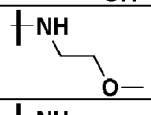
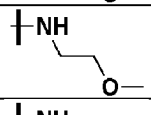
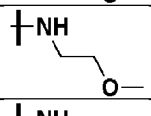
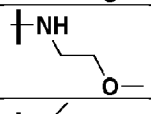
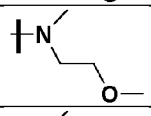
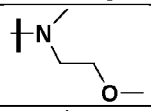
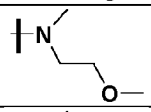
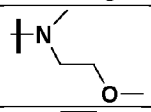
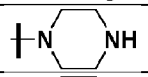
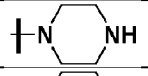
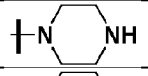
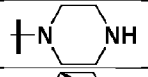
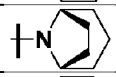
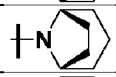
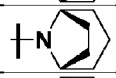
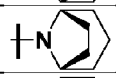
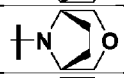
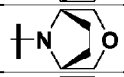
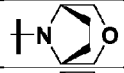
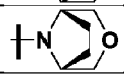
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

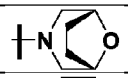
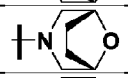
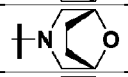
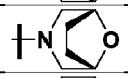
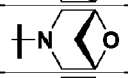
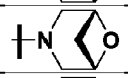
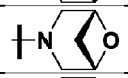
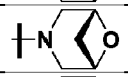
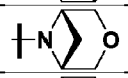
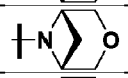
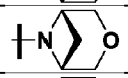
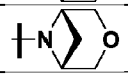
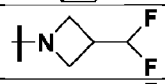
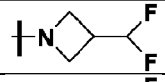
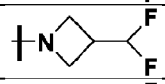
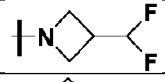
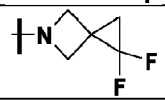
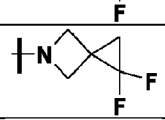
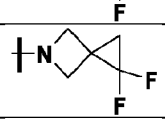
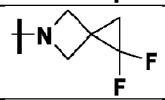
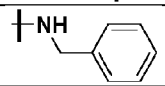
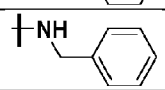
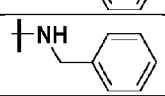
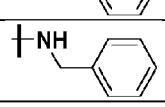
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

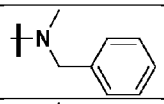
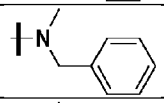
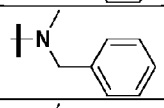
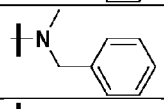
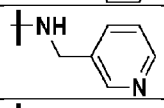
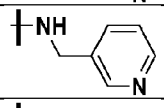
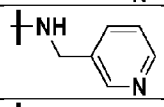
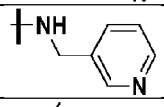
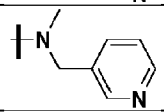
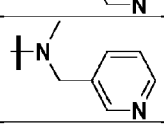
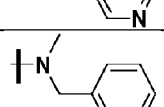
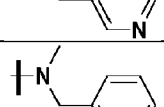
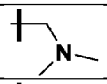
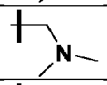
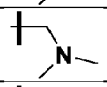
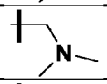
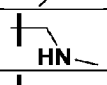
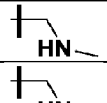
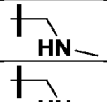
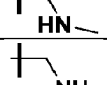
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

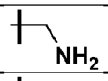
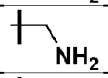
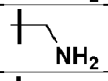
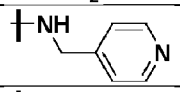
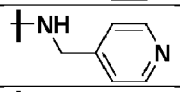
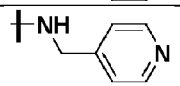
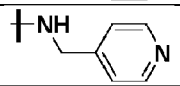
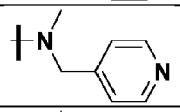
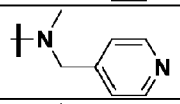
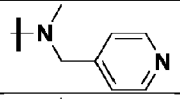
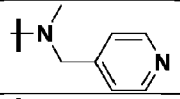
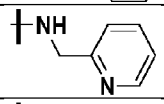
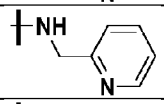
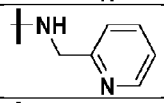
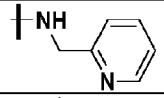
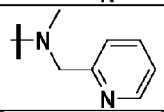
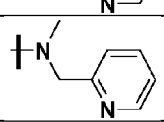
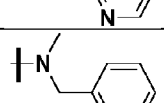
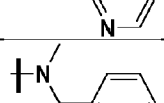
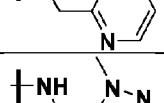
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

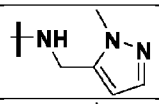
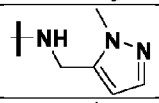
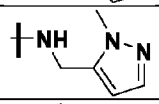
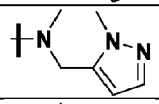
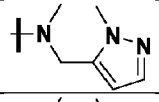
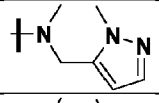
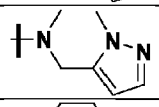
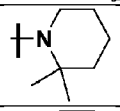
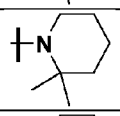
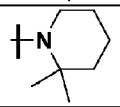
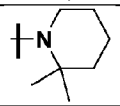
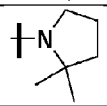
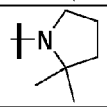
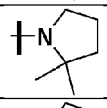
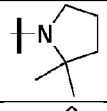
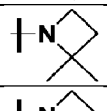
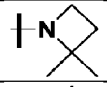
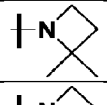
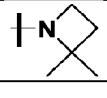
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

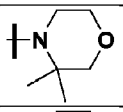
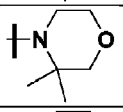
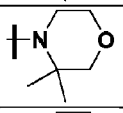
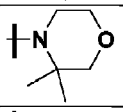
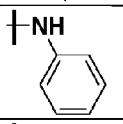
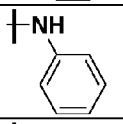
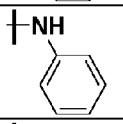
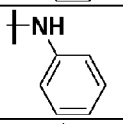
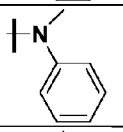
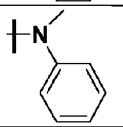
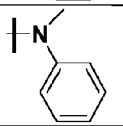
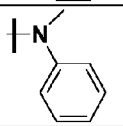
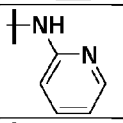
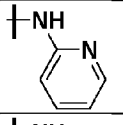
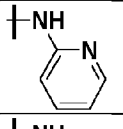
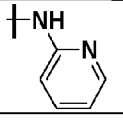
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

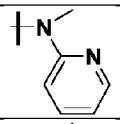
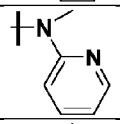
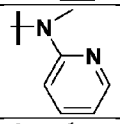
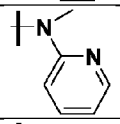
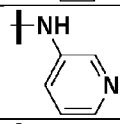
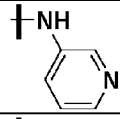
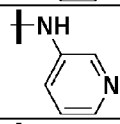
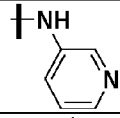
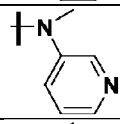
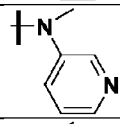
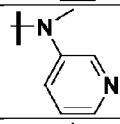
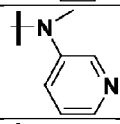
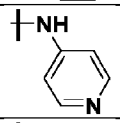
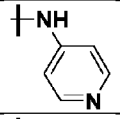
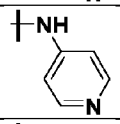
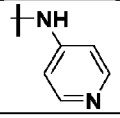
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

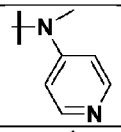
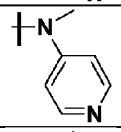
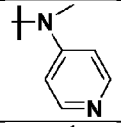
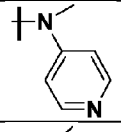
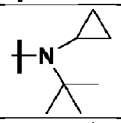
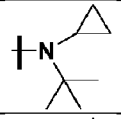
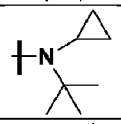
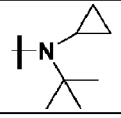
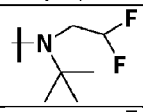
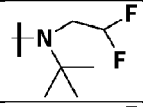
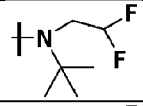
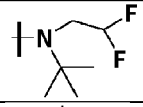
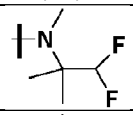
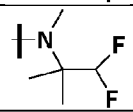
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

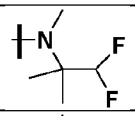
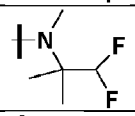
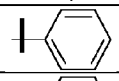
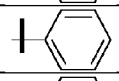
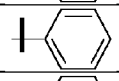
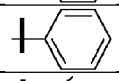
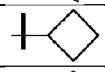
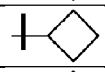
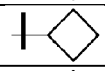
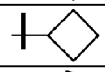
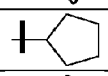
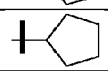
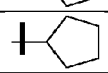
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

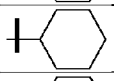
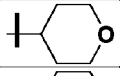
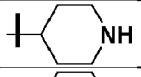
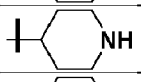
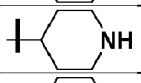
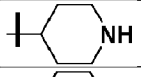
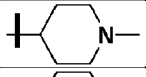
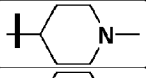
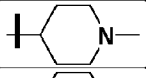
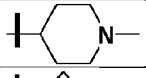
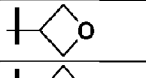
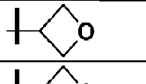
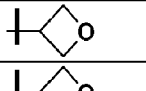
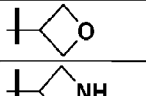
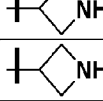
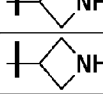
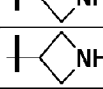
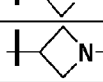
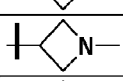
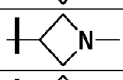
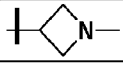
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

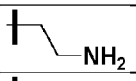
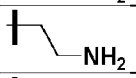
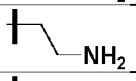
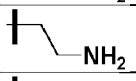
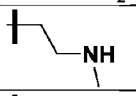
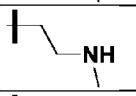
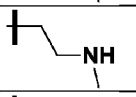
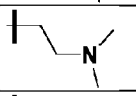
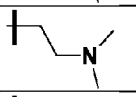
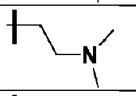
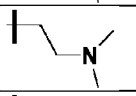
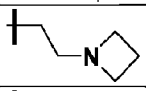
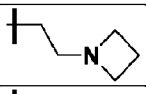
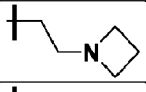
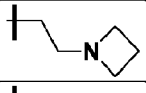
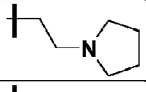
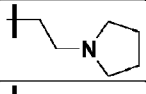
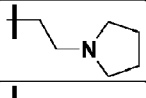
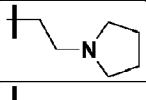
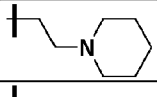
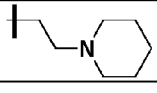
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

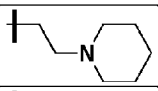
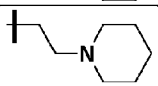
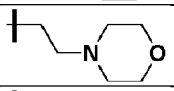
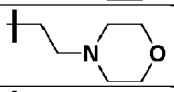
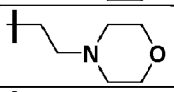
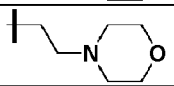
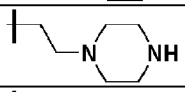
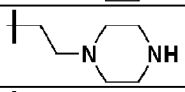
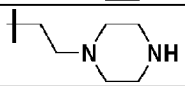
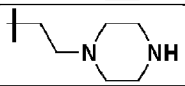
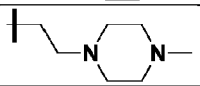
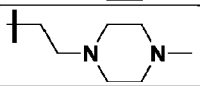
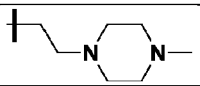
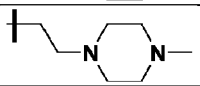
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

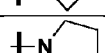
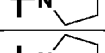
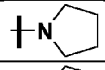
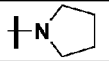
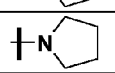
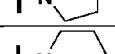
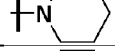
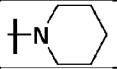
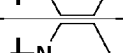
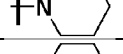
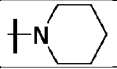
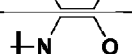
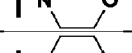
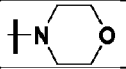
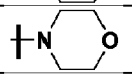
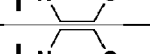
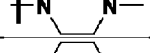
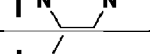
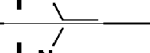
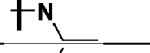
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

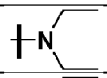
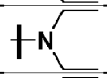
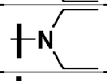
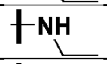
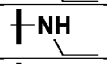
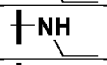
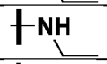
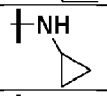
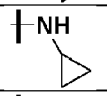
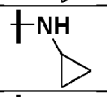
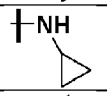
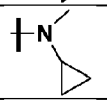
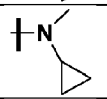
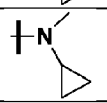
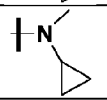
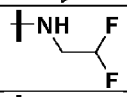
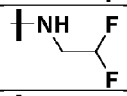
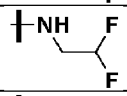
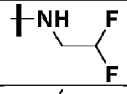
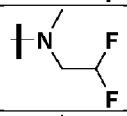
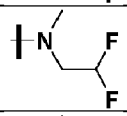
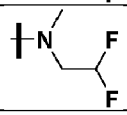
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

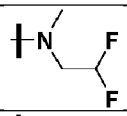
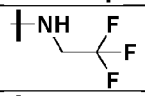
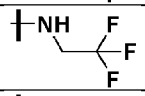
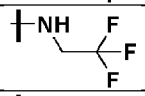
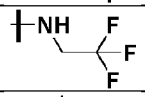
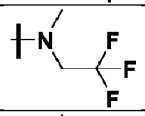
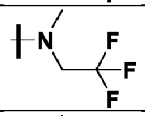
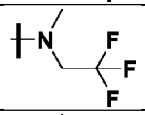
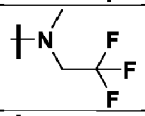
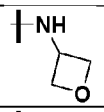
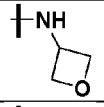
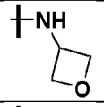
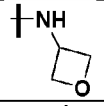
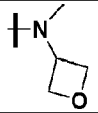
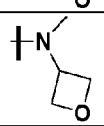
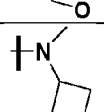
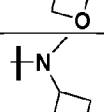
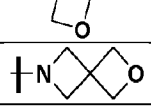
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

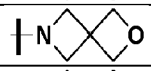
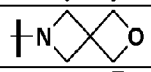
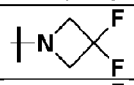
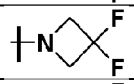
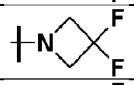
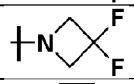
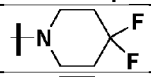
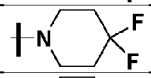
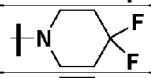
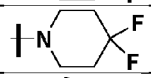
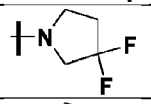
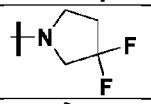
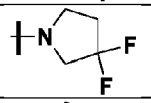
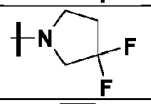
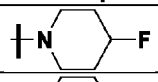
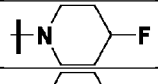
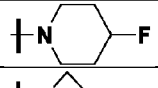
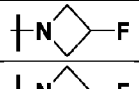
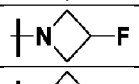
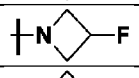
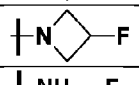
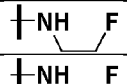
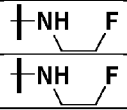
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

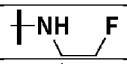
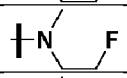
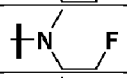
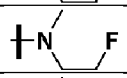
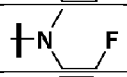
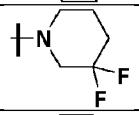
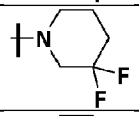
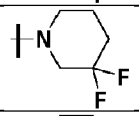
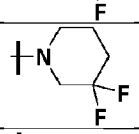
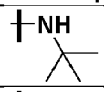
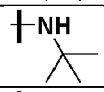
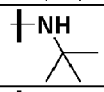
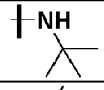
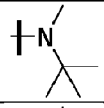
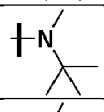
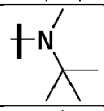
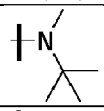
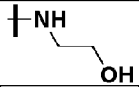
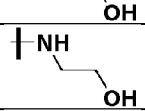
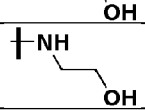
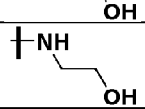
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

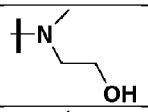
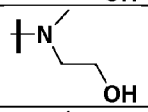
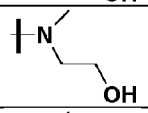
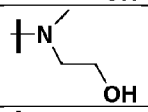
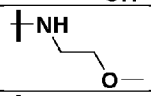
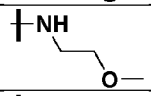
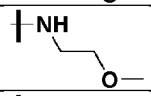
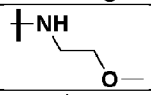
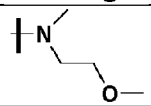
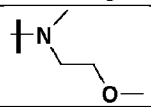
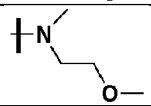
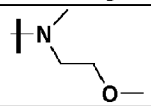
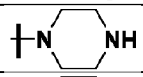
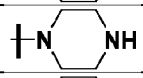
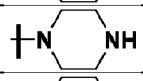
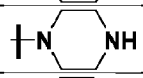
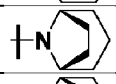
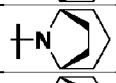
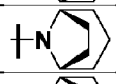
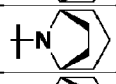
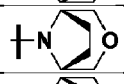
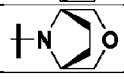
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

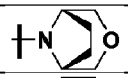
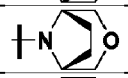
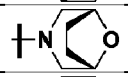
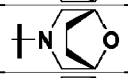
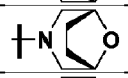
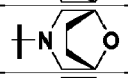
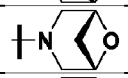
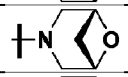
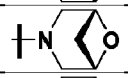
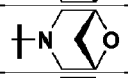
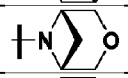
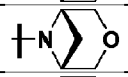
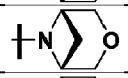
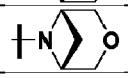
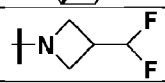
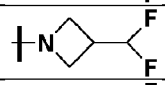
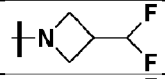
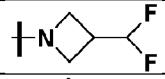
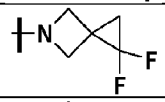
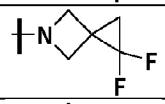
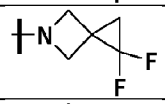
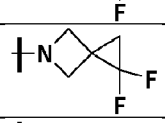
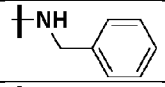
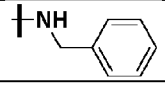
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

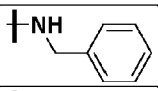
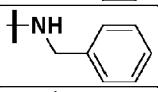
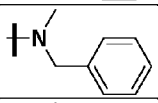
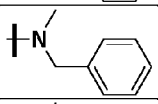
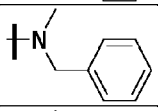
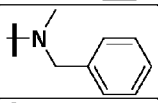
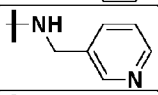
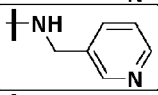
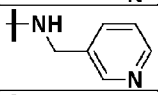
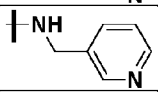
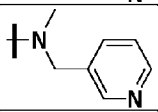
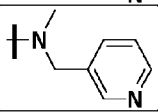
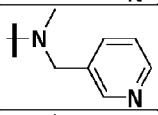
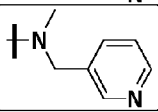
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

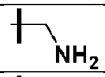
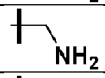
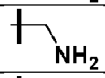
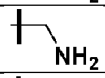
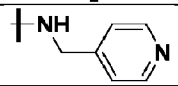
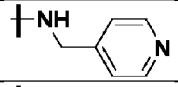
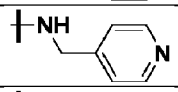
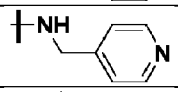
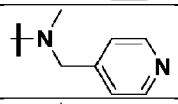
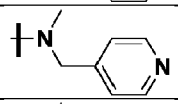
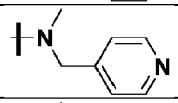
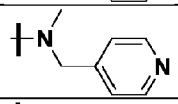
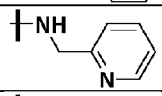
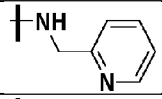
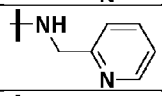
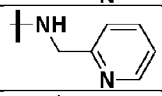
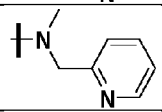
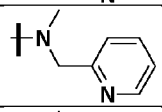
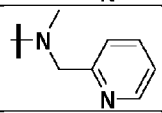
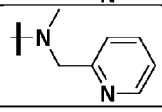
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

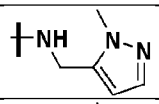
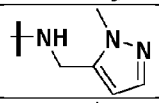
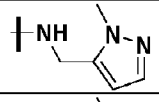
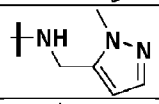
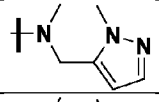
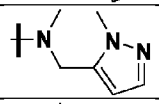
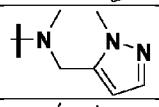
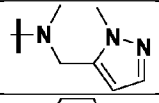
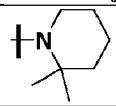
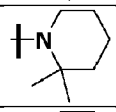
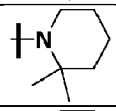
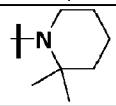
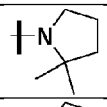
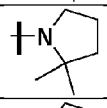
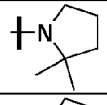
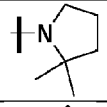
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

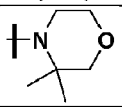
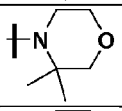
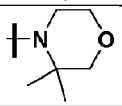
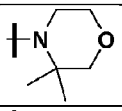
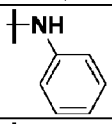
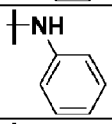
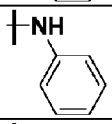
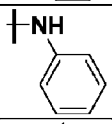
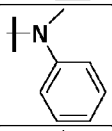
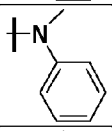
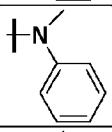
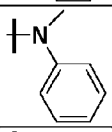
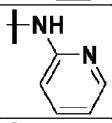
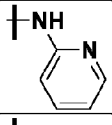
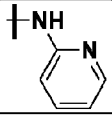
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

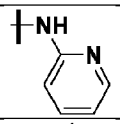
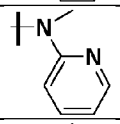
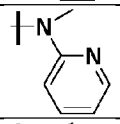
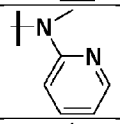
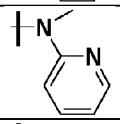
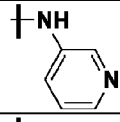
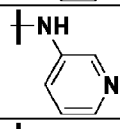
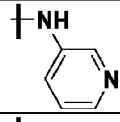
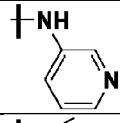
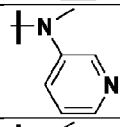
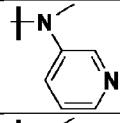
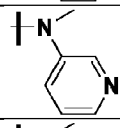
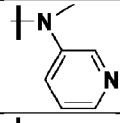
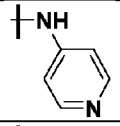
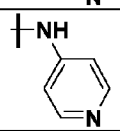
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

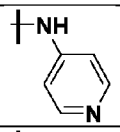
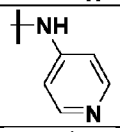
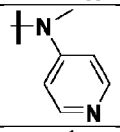
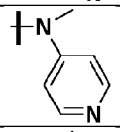
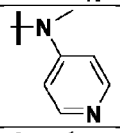
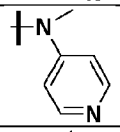
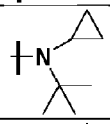
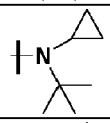
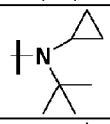
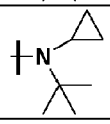
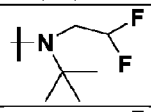
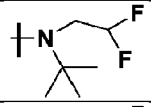
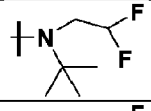
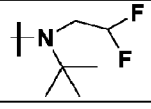
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

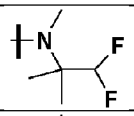
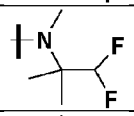
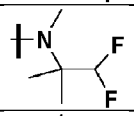
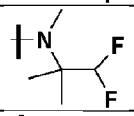
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

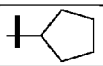
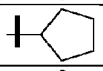
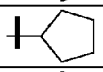
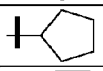
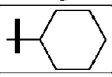
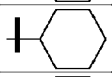
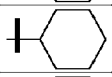
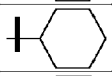
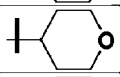
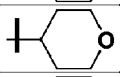
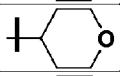
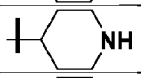
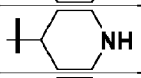
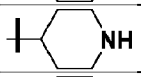
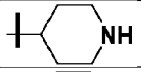
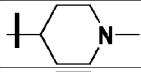
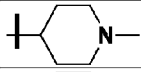
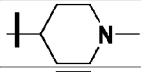
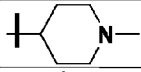
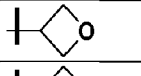
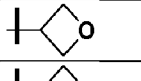
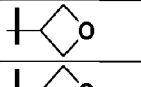
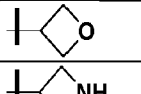
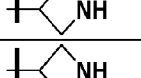
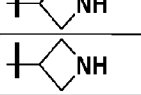
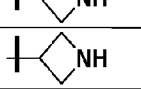
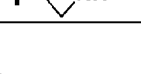
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

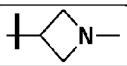
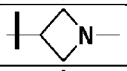
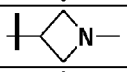
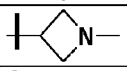
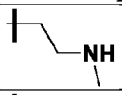
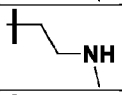
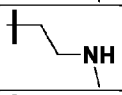
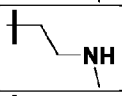
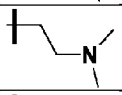
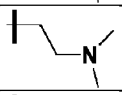
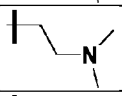
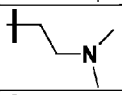
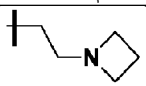
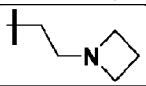
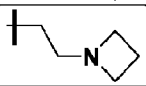
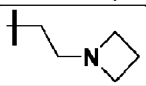
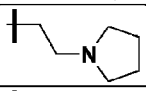
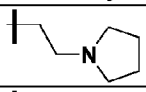
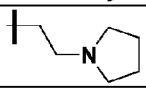
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

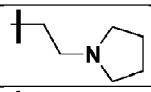
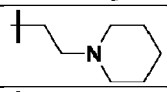
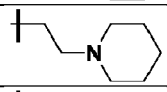
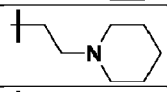
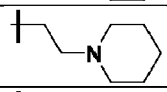
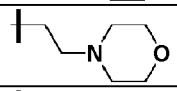
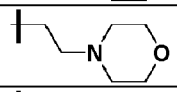
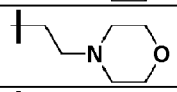
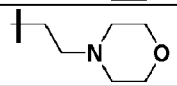
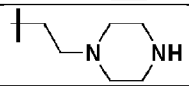
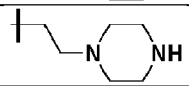
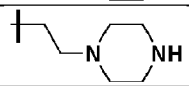
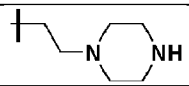
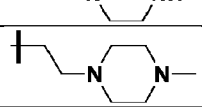
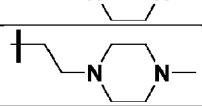
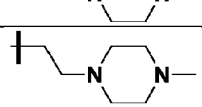
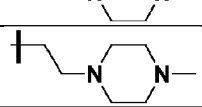
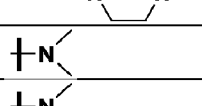
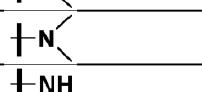
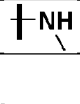
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

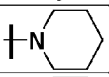
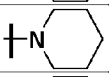
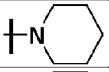
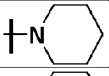
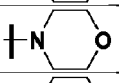
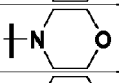
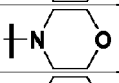
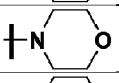
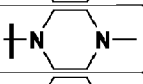
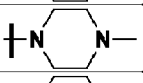
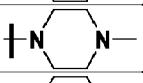
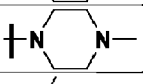
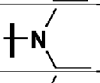
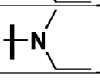
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

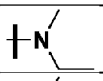
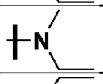
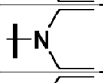
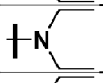
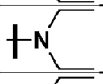
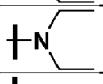
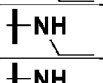
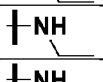
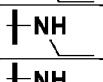
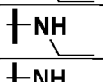
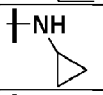
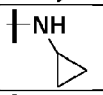
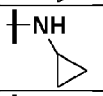
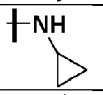
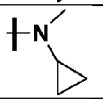
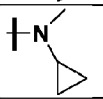
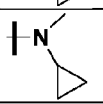
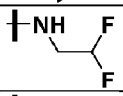
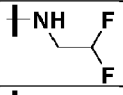
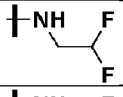
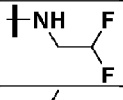
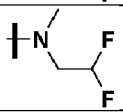
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

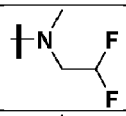
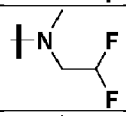
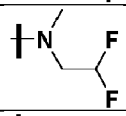
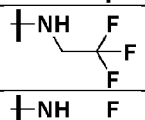
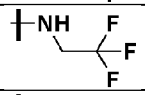
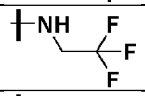
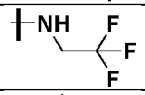
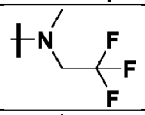
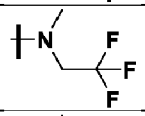
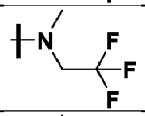
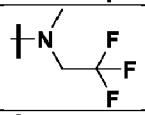
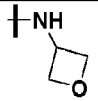
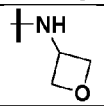
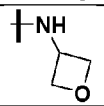
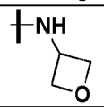
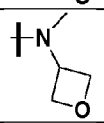
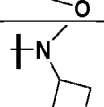
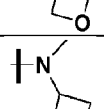
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

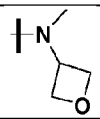
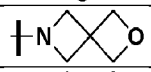
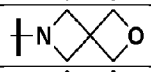
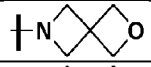
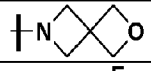
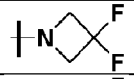
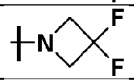
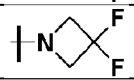
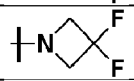
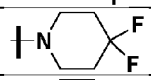
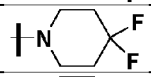
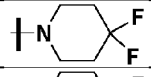
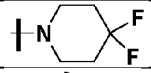
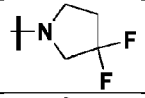
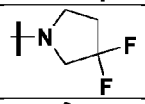
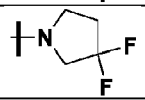
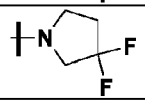
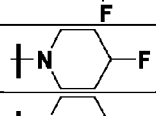
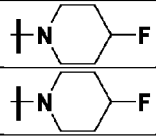
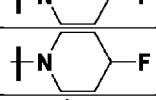
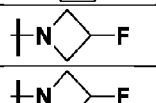
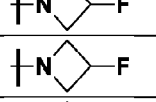
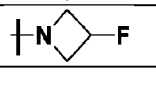
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

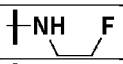
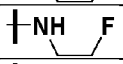
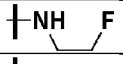
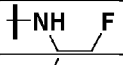
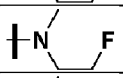
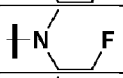
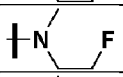
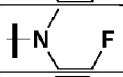
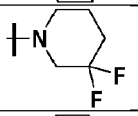
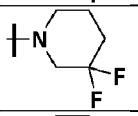
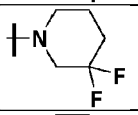
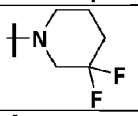
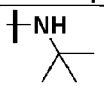
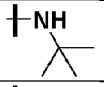
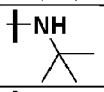
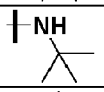
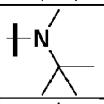
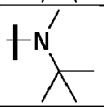
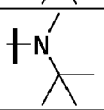
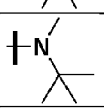
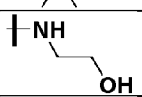
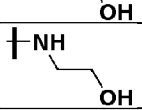
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

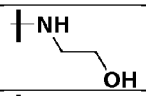
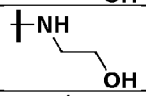
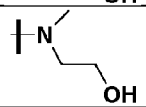
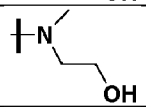
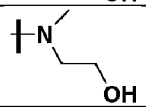
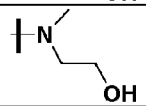
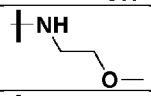
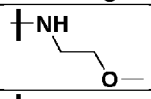
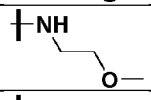
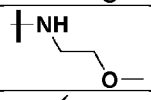
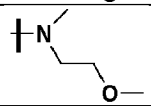
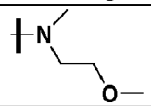
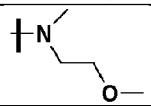
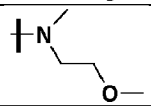
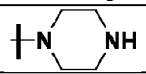
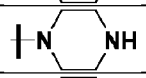
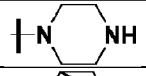
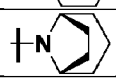
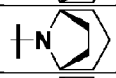
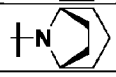
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

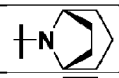
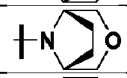
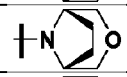
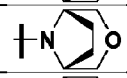
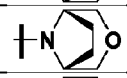
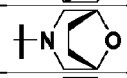
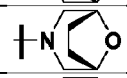
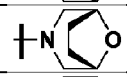
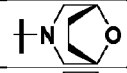
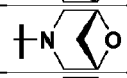
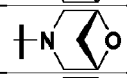
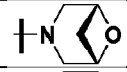
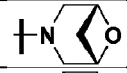
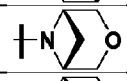
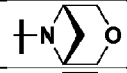
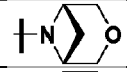
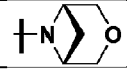
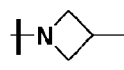
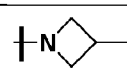
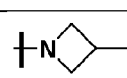
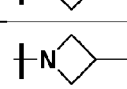
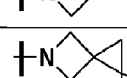
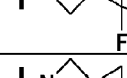
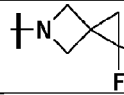
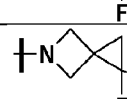
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

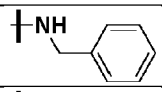
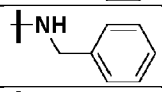
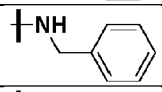
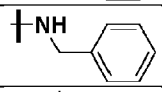
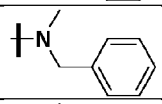
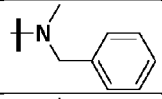
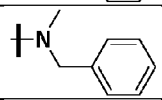
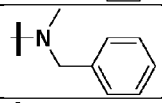
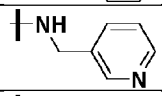
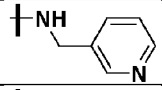
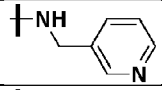
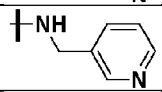
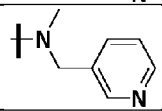
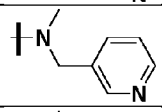
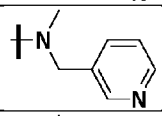
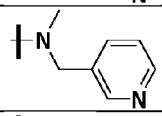
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

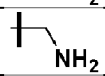
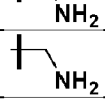
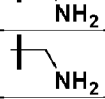
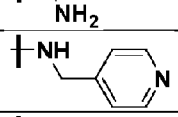
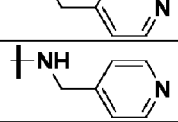
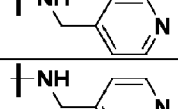
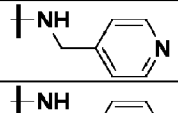
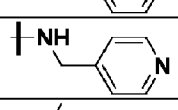
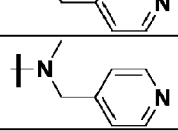
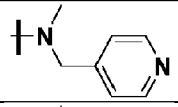
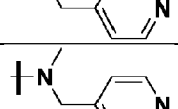
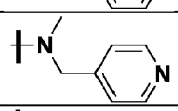
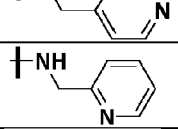
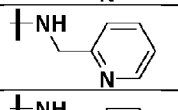
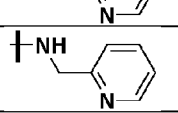
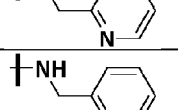
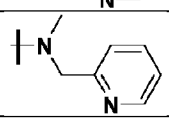
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

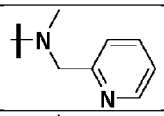
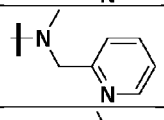
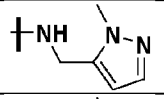
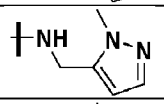
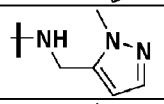
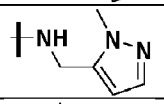
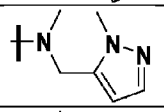
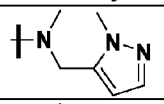
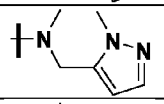
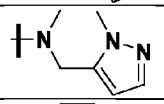
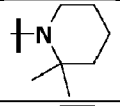
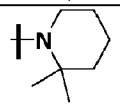
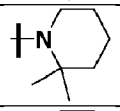
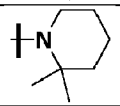
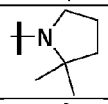
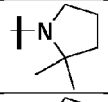
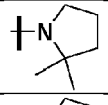
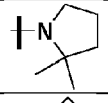
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

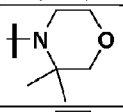
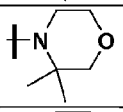
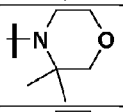
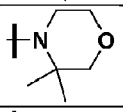
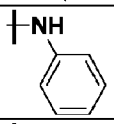
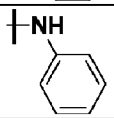
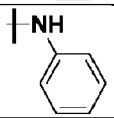
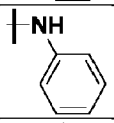
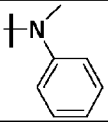
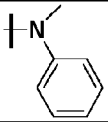
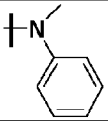
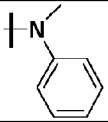
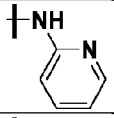
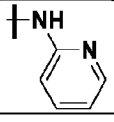
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

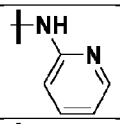
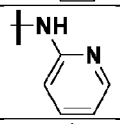
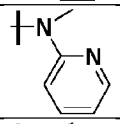
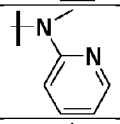
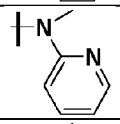
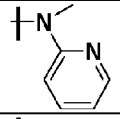
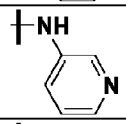
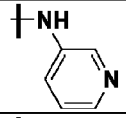
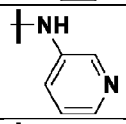
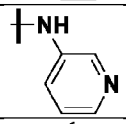
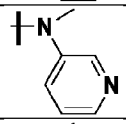
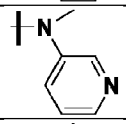
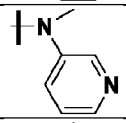
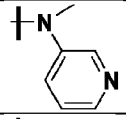
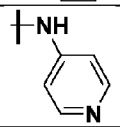
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

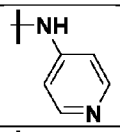
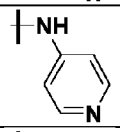
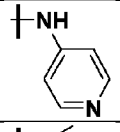
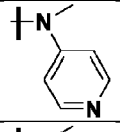
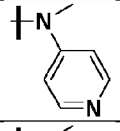
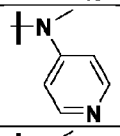
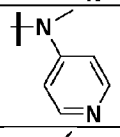
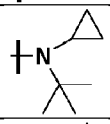
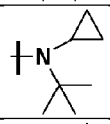
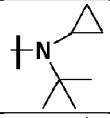
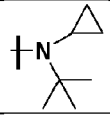
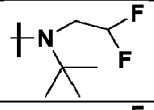
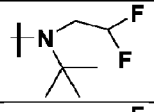
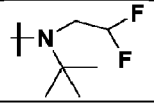
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

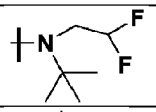
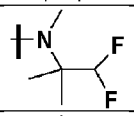
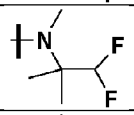
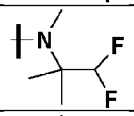
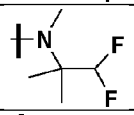
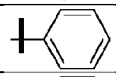
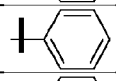
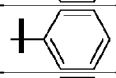
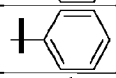
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

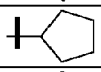
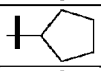
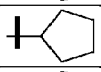
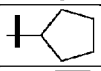
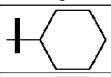
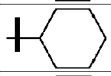
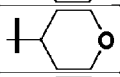
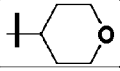
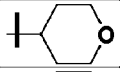
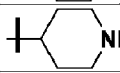
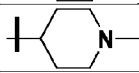
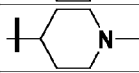
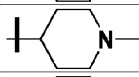
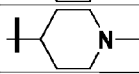
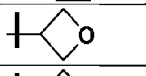
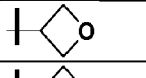
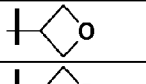
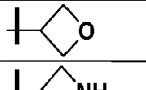
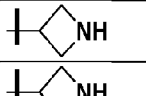
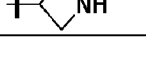
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

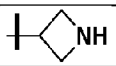
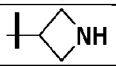
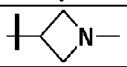
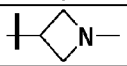
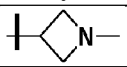
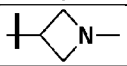
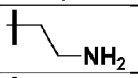
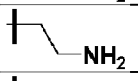
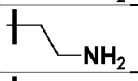
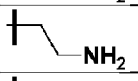
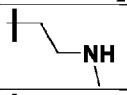
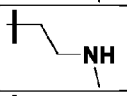
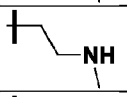
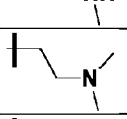
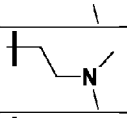
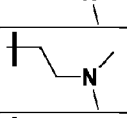
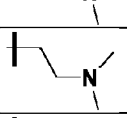
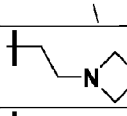
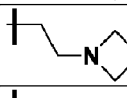
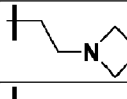
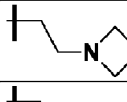
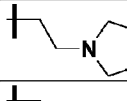
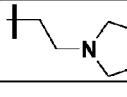
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

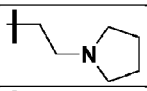
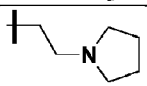
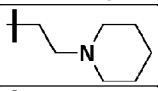
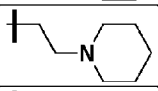
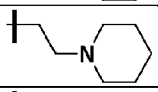
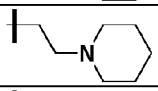
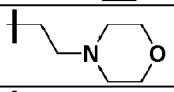
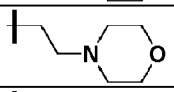
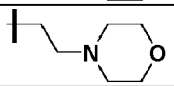
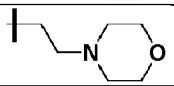
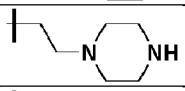
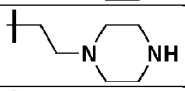
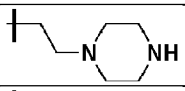
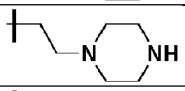
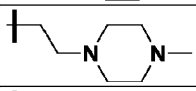
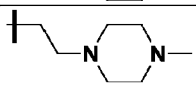
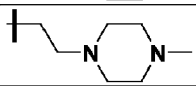
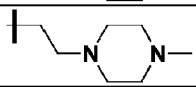
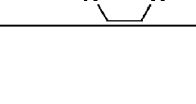
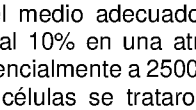
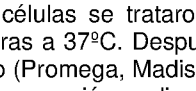
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

Ejemplo 297

Proliferación celular

Líneas de células tumorales humanas se cultivaron en el medio adecuado (DMEM y RPMI) suplementado con penicilina G (100 U/ml), estreptomicina (100 µg/ml), FBS al 10% en una atmósfera humidificada con 5% de CO_2 mantenido a 37ºC. Se sembraron células que crecían exponencialmente a 2500 células/pocillo en placas de 96 pocillos antes del tratamiento con fármaco. Al día siguiente, las células se trataron con DMSO (control de vehículo) o inhibidores de eIF4A con la dosis adecuada durante 72 horas a 37ºC. Después del tratamiento con compuesto, se evaluó la proliferación celular mediante ensayo CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las curvas de dosis-respuesta se ajustaron por regresión no lineal (modelo sigmoidal de respuesta de

dosis) usando KaleidaGraph (Synergy Software, Reading PA) y se calcularon los valores de CI_{50}.

Los resultados de estos ensayos con células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 se exponen en la siguiente tabla 2. Para este fin, los valores de CI_{50} menores de 100 nM se marcan como "+++", de 100 nM a 1000 nM se marcan como "++", y mayores que 1000 nM se marcan como "+" (ND significa "no disponible").

Tabla 2

Ensayo de proliferación de células MDA-MB-231 (CI_{50})

Comp. Nº	CI_{50}	Comp. Nº	CI_{50}
1F	++	2F	++
3F	+++	4F	++
5F	++	6F	++
7F	++	8F	++
9F	+	10F	+
11F	++	12F	+
13F*	+	14F	++
15F	+	16F	++
17F	++	18F	+++
19F	++	20F	+++
21F	+	22F	++
23F	+	24F	+
25F	+	26F	++
27F	++	28F	++
29F	+	30F	++
31F	+	32F	+
33Fa	++	33Fb	+
34F	+	35F*	+
36F	+	37F	+
38F	+	39F	++
40Fa	ND	40Fb	++
40Fc	ND	41Fa	+
41Fb	++	41Fc	+
42F*	++	43F	+
44F*	+	45F*	+
46F	+	47F	+
48F	+	49F	++
50F	++	51F	++
52F	++	53F	+++
54F	++	55F	++
56F	+	57F	+
58F	+	59F	+
60F	+	61F	+
62F	++	63F	+
64F	+++	65F	++
66F	+++	67F	++
68F	++	69F	++
70F	++	71F	+++
72F	++	73F	+++
74F	+++	75F	++
76F	+++	77F	+++
78F	++	79F	+
80F	+	81F	+++
82F	+	83F	+++
84F	+	85F	+
86F	+	87F	+++
88F	+++	89F	+++
90F	+++	91F	+
92F	+	93F	+
94F	+	95F	++
96F	+	97F	++
98F	++	99F	+
100F	+	101F	++

Comp. Nº	CI_{50}	Comp. Nº	CI_{50}
102F	++	103F	+++
104F	++	105F	+
106F	++	107F	++
108F	++	109F	++
110F	++	111F	+++
112F	++	113F	++
114F	+++	115F	++
116F	+++	117F	+
118F	++	119F	++
120F	+++	121F	++
122F	++	123F	++
124F	++	125F	+
126F	++	127F	++
128F	++	129F	+
130F	+	131F	+
132F*	+	133F*	+
134F	ND	135F	+++
136F	+++	137F	+++
138F	+++	139F	+++
140F	+++	141F	++
142F	+++	143F	+++
144F	+++	145F	+++
146F	+++	147F	+++
148F	+	149F	+
150F	+++	151F	+++
152F	+++	153F	++
154F	++	155F	++
156Fa	+++	156Fb	+++
156Fc	+++	157Fa	++
157Fb	++	157Fc	++
158Fa	+++	158Fb	+++
158Fc	+++	159Fa	+++
159Fb	+++	159Fc	+++
160Fa	++	160Fb	+
161F	+	162F	++
163F	++	164F	++
165F	++	166F	++
167F	++	168F	+
169F	+	170F	+++
171F	++	172F	+++
173F	+++	174F	+++
175F	+++	176F	++
177F	++	178F	+++
179F	+++	180F	+++
181F	+++	182F	+++
183F	+++	184F	+++
185F	+++	186F	+++
187F	+++	188F	+++
189F	++	190F	++
191F	++	192F	+
193F	++	194F	+
195F	++	196F	+++
197F	++	198Fa	+++
198Fb	+++	199F	+++
200F	+++	201	+++
202F	+++	203F	+++
204F	+++	205F	+++
206F	+++	207Fa	++
207Fb	++	208Fa	++
208Fb	++	209F	+++
210F	+++	211Fa	+++
211Fb	+++	212F	+++

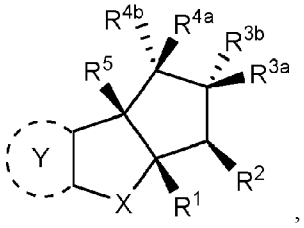
Comp. Nº	CI_{50}	Comp. Nº	CI_{50}
213F	+++	214F	++
215F	+++	216F	+++
217F	+++	218F	+++
219F	+++	220F	+++
221F	+++	222F	+++
223F	ND	224F	+++
225F	+++	226F	+++
227F	+	228F	+
229F	+++	230F	+++
231F	+++	232F	+++
233F	++	234F	+
235F	+++	236F	++
237F	+++	238F	++
239F	+++	240F	++
241F	+++	242F	++
243F	++	244F	+++
245F	++	246F	++
247F	+++	248F	+++
249F	+++	250F	+
251F	+++	252F	+++
253F	+++	254F	+++
255F	++	256F	+++
257F	+++	256F	+++
257F	+++	258F	+++
259F	++	260F	+++
261F	+++	262F	+++
263F	+++	264F	+++
265F	++	266F	+++
267F	++	268F	++
269F	+++	270F	++
271F	++	272F	+++
273F	+++	274F	++
275F	+++	276F	++
277F	+++	278F	++
279F	+++	280F	++
281F	++	282F	++
283F	++	284F	++
285F	++	286F	++
287F	+	288F	+++
289F	++	290F	++
291F	++	292F	+++
293F	+++	294F	+++
295F	+++		

* no no parte de la invención según se reivindica

Se pueden hacer estos y otros cambios en las realizaciones a la luz de la descripción detallada antes. La invención reivindicada se define en las reivindicaciones adjuntas. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no se deben entender como para limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas descritas en la memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un compuesto según la fórmula (I):



I

o estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O;

Y es un heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros;

R^1 y R^2 son independientemente arilo o heteroarilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), OR^9, NHR^9, NR^9R^9, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)R^8$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, CO_2R^9, $C(S)NHR^9$, $C(S)NR^9R^9$, SR^9, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)R^8$, $NR^9(CO)R^8$, $NH(CO)NHR^9$, $NH(CO)NR^9R^9$, $NR^9(CO)NHR^9$, $NR^9(CO)NR^9R^9$, $P(O)(OH)(OR^9)$, $P(O)(OR^9)$ (OR^9), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R^{3a} y R^{3b}, y R^{4a} y R^{4b} independientemente se combinan para formar oxo o alquenilo, o un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} o R^{4a} y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo; o

R^2 y R^{3a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo bicíclico;

R^5 es H, halógeno, OH, CN, N_3, SR^9, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), alquinilo (C_2-C_8), NHC(O)-alquilo(C_1-C_8) o heteroarilo;

R^8 es H, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), cicloalquilo, O(cicloalquilo), heterociclilo, O(heterociclilo), arilo, O(arilo), heteroarilo o O(heteroarilo); y

R^9 es H, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), cicloalquilo, heterociclilo, [alquilen(C_1-C_8)]heterociclilo, arilo, [alquilen(C_1-C_8)]arilo o heteroarilo;

en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de NR^9R^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NR^9R^9$, C(O)[alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(S)NR^9R^9$, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)NR^9R^9$ o $NR^9(CO)NR^9R^9$, forman opcionalmente un anillo de heterociclilo;

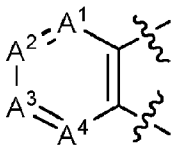
en donde cualquier alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de OH, CN, SH, SO_2NH_2, SO_2alquilo(C_1-C_4), SO_2NHalquilo(C_1-C_4), halógeno, NH_2, NHalquilo(C_1-C_4), N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, $C(O)NH_2$, COOH, COOMe, acetilo, alquilo (C_1-C_8), Oalquilo(C_1-C_8), Ohaloalquilo(C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), haloalquilo, y tioalquilo;

o en donde cualquier alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo; y

(2) un agente quimioterapéutico;

para su uso en un método para tratar una afección dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesite.

2. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde para el compuesto de fórmula (I) o para un estereoisómero, un tautómero o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el heteroarilo de 6 miembros es



en donde

A^1 es N, A^2 es CR^{11}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9,

A^2 y A^4 son N, A^1 es CR^{10} y A^3 es CR^{12}, en donde R^{10} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9;

A^2 es N, A^1 es CR^{10}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9;

A^3 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9; o

A^4 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^3 es CR^{12}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

3. La combinación para su uso según la reivindicación 2, en donde para un compuesto de fórmula (I) o para un estereoisómero, un tautómero o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A^2 es N, A^1 es CR^{10}, A^3 es CR^{12} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9; o

A^3 es N, A^1 es CR^{10}, A^2 es CR^{11} y A^4 es CR^{13}, en donde R^{10}, R^{11} y R^{13} son independientemente H, CN, halógeno u OR^9.

4. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde para un compuesto de fórmula (I) o para un estereoisómero, un tautómero o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 y R^2 son arilo.

5. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde para un compuesto de fórmula (I) o para un estereoisómero, un tautómero o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), OH, CN, [alquilen(C_1-C_8)]OR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9, [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)R^9$, CO_2R^9, $C(S)NH_2$, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, heteroarilo o cicloalquilo, en donde R^9 es un alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8), o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, $C(O)NR^9R^9$ o $SO_2NR^9R^9$, forman opcionalmente un anillo de heterociclilo.

6. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde para un compuesto de fórmula (I) o para un estereoisómero, un tautómero o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3b} es [alquilen(C_1-C_8)]NHR^9 o [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8), o en donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [alquilen(C_1-C_8)]NR^9R^9 forman opcionalmente un anillo de heterociclilo.

7. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde para un compuesto de fórmula (I) o para un estereoisómero, un tautómero o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{4b} es OH; o R^5 es OH.

8. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 147F),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 198aF),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8R,8a*S*)-7-(Azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 212F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 145F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 144F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 143F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-8,8a-diol (Comp. Nº 142F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 196F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 139F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 207bF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 152F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 157bF),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 158bF),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 231F),

Rac-4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 159bF),

4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-3-Cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 140F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 146F),

(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 151F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 197F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 207aF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 157cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 153F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 159cF),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrilo (Comp. Nº 158cF),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 180F),

Rac-4-((4b*R*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 206F),

4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7a*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridin-7a-il)benzonitrilo (Comp. Nº 66F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-Clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 272F),

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-(Difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 106F), y

(4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-((Dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4b*H*-ciclopenta[4,5]furo[2,3-*c*]piridina-4b,5-diol (Comp. Nº 107F);

o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. La combinación para su uso según la reivindicación 8, en donde el compuesto de fórmula (I) es 4-((5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*S*)-7-((Dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahydro-5a*H*-ciclopenta[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-5a-il)benzonitrilo (Comp. Nº. 231F).

10. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la función de la cromatina, un inhibidor de la topoisomerasa, un fármaco inhibidor de microtúbulos, un agente que daña el ADN, un antagonista de folato, análogos de pirimidina, análogos de purina, análogos modificados con azúcar, un inhibidor de la síntesis de ADN, un agente interactivo con el ADN y un inhibidor de la reparación del ADN.

11. La combinación para su uso según la reivindicación 10, en donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina, cladribina, actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfan, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminaoxaliplatino, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazina, taxol, taxotere, temozolamida, tenipósido, trietilenotiofosforamida, etopósido, taxano, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas, navelbina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecán, CPT-11, mitoxantrona, topotecán e irinotecán.

12. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde la afección dependiente de eIF4A es una enfermedad de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, o es una enfermedad de respuestas inflamatorias celulares inapropiadas.

13. La combinación para su uso según la reivindicación 12, en donde la afección dependiente de eIF4A es cáncer.

14. La combinación para su uso según la reivindicación 12, en donde la afección dependiente de eIF4A es un tumor sólido, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, glioma maligno, enfermedades fibróticas, glioblastoma, cánceres hepatocelulares, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, melanoma múltiple, mieloma, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, carcinoma de las células renales, cáncer renal, cáncer cervical, cáncer urotelial, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, síndrome de Alzheimer, Parkinson, Frágil X y trastornos de autismo.

15. La combinación para su uso según la reivindicación 13, en donde la afección dependiente de eIF4A es linfoma de células B grandes difusas, cáncer hepatocelular, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico.