

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 908 225**

(51) Int. Cl.:

**C07D 307/93** (2006.01)  
**A61K 31/343** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2015 E 18187037 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.01.2022 EP 3418273**

(54) Título: **Derivados de flavaglinas**

(30) Prioridad:

**04.07.2014 FR 1456474**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.04.2022**

(73) Titular/es:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur, FR**

(72) Inventor/es:

**MARION, FRÉDÉRIC;  
KALOUN, EL BACHIR;  
LIEBY-MULLER, FRÉDÉRIC;  
PEREZ, MICHEL;  
ANNEREAU, JEAN-PHILIPPE y  
CREANCIER, LAURENT**

(74) Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 2 908 225 T3**

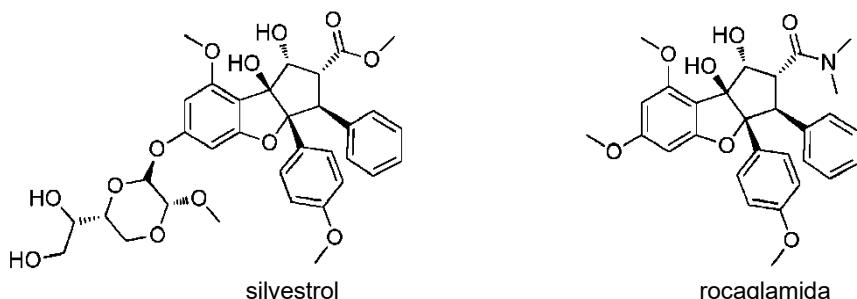
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## **DESCRIPCIÓN**

## Derivados de flavaglinas

- 5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de flavaglinas, sus procedimientos de fabricación, las  
composiciones farmacéuticas que las contiene y sus utilizaciones como medicamento, en particular en el  
tratamiento del cáncer.

10 Las flavaglinas son una familia de productos naturales que comprenden un esqueleto único de tipo  
ciclopenta[b]benzofurano y que agrupa miembros tales como el silvestrol y la rocaqlamida



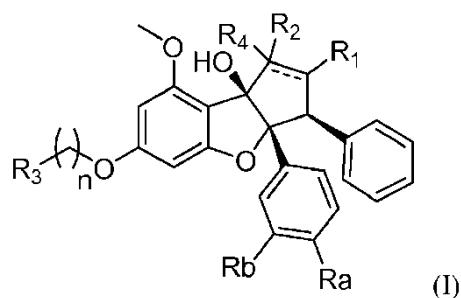
- 15 Esta familia de productos naturales y análogos sintéticos de estos compuestos poseen numerosas propiedades biológicas, incluyendo, en particular, actividades cardioprotectoras (EP 2 189 453), o anti-proliferativas (Hausott *et al.* Int. J. Cancer: 109, 933-940 (2004). La capacidad para inhibir el crecimiento de líneas de células cancerosas se ha relacionado, para algunos de estos miembros como el silvestrol, con la inhibición de la síntesis proteica a través de la inactivación de la helicasa alF4A (Cencic *et al.* PloS ONE 2009, 4(4): e5223). Estas propiedades hacen de la familia de las flavaglinas interesante para una aplicación potencial en el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas tales como, por ejemplo, el cáncer. A pesar de varios esfuerzos (Ribeiro *et al.* Bioorg. Med. Chem. 20 (2012) 1857-1864; Liu *et al.* J. Med. Chem. 2012, 55, 8859-8878), hasta la fecha ningún producto natural o derivado de flavaglina ha demostrado el potencial suficiente para conducir a una utilización como medicamento.

20

25 La presente invención se refiere, por lo tanto, a nuevos derivados de flavaglina que posee actividades anti-proliferativas interesantes para aplicación como terapia anticancerosa, en particular. Los inventores han puesto en evidencia así, de manera inesperada, que unas modificaciones importantes sobre el esqueleto de ciclopenta[b]benzofurano, o unos conjuntos de modificaciones, conducen a compuestos más potentes que el silvestrol, con una actividad anti-tumoral más poderosa.

30

La presente descripción divulga compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



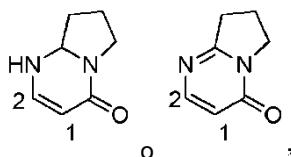
- 35 en forma de sus enantiómeros o de una mezcla de sus enantiómeros tal como una mezcla racémica,  
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, en la que:

40

  - --- representa un enlace simple o un doble enlace,
  - n representa un número entero comprendido entre 1 y 10,
  - R<sub>1</sub> representa CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, CONH<sub>2</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>COR<sub>14</sub>, NR<sub>15</sub>CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, NR<sub>18</sub>CSNR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, NR<sub>21</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>,  
NR<sub>23</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>24</sub> o un heteroarilo eventualmente sustituido, preferentemente seleccionado entre los triazoles y  
oxadiazoles eventualmente sustituidos,
  - R<sub>2</sub> representa OH, o

45

- 5 - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un heterociclo eventualmente sustituido, preferentemente seleccionado de entre los anillos de pirimidina, pirazol, pirazolona, oxazolina, isoxazolina, oxazalanona, oxazalanetiona, morfolinona y oxazepano eventualmente sustituidos, no pudiendo el heterociclo eventualmente sustituido ser:



10 designando el carbono 1 el átomo de carbono que lleva el grupo R<sub>1</sub> y desinando el carbono 2 el átomo de carbono que lleva el grupo R<sub>2</sub>,

- 15 - R<sub>3</sub> representa H, OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, NR<sub>38</sub>COR<sub>39</sub>, (O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>31</sub>, (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub>, ONR<sub>84</sub>R<sub>85</sub>, arilo eventualmente sustituido, o heteroarilo eventualmente sustituido,

- 20 - R<sub>4</sub> está ausente cuando —=— representa un doble enlace y R<sub>4</sub> representa H o OH cuando —— representa un enlace simple,

- 25 - R<sub>10</sub> a R<sub>30</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>38</sub> y R<sub>39</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>35</sub>, y NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, o

- 30 - R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, o R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub>, o R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub>, o R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, o R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub>, forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido,

- 35 - R<sub>31</sub> y R<sub>34</sub> representan, independientemente uno de otro, H, OR<sub>35</sub>, NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, ONR<sub>86</sub>R<sub>87</sub> o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>35</sub>, y NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>,

- 40 - R<sub>35</sub> a R<sub>37</sub> y R<sub>84</sub> a R<sub>87</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

- Ra representa un átomo de halógeno (por ejemplo Br o Cl), CN o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (tal como metoxi),

- 45 - Rb representa H o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (tal como metoxi), o

- Ra y Rb forman juntos una cadena -OCH<sub>2</sub>O-, y

- 50 - m, p, r, q, w, x, y, z representan, independientemente unos de otros, un número entero comprendido entre 1 y 4,

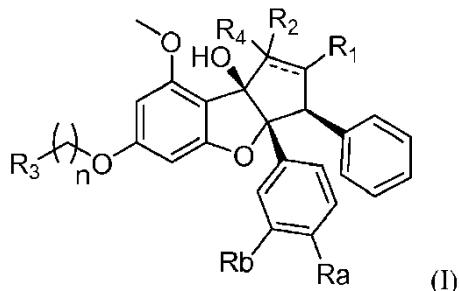
con la condición de que cuando R<sub>1</sub> representa CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o CONH<sub>2</sub> y que n=1 o 2 entonces R<sub>3</sub> representa OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, NR<sub>38</sub>COR<sub>39</sub>, (O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>31</sub>, (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub>, o ONR<sub>84</sub>R<sub>85</sub> con R<sub>25</sub> ≠ H; preferentemente, cuando R<sub>1</sub> representa CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o CONH<sub>2</sub>, entonces R<sub>3</sub> representa OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, NR<sub>38</sub>COR<sub>39</sub>, (O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>31</sub>, (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub>, o ONR<sub>84</sub>R<sub>85</sub> con R<sub>25</sub>≠ H.

Ventajosamente, R<sub>3</sub> representa para estos compuestos H, OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, NR<sub>38</sub>COR<sub>39</sub>, (O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>31</sub>, o (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub>, o ONR<sub>84</sub>R<sub>85</sub>; en particular H, OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, o (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub>, siendo R<sub>25</sub> a R<sub>34</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>, R<sub>84</sub> y R<sub>85</sub> tales como se han definido anteriormente y, en particular:

- 55 - representando R<sub>25</sub> H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H,
- 60 - representando R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil-arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), siendo el heterociclo en particular un heterociclo con 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirrolidina,

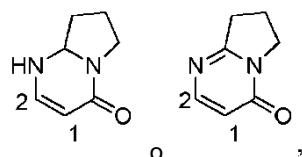
- representando  $R_{28}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{38}$  y  $R_{39}$ , independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil-arilo ( $C_1-C_6$ ), preferentemente H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 5 - representando  $R_{29}$  y  $R_{30}$  H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil-arilo ( $C_1-C_6$ ), preferentemente H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $R_{29}$  y  $R_{30}$  forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), siendo el heterociclo en particular un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, 10 piperazina, morfolina o pirolidina, y
- representando  $R_{31}$  H,  $OR_{35}$ ,  $NR_{36}R_{37}$ ,  $ONR_{86}R_{87}$ , o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil-arilo ( $C_1-C_6$ ), preferentemente H,  $OR_{35}$ , o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 15 - representando  $R_{34}$  H,  $OR_{35}$ ,  $NR_{36}R_{37}$ ,  $ONR_{86}R_{87}$ , o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, preferentemente H,  $NR_{36}R_{37}$  o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), y
- siendo  $R_{35}$  a  $R_{37}$  y  $R_{84}$  a  $R_{87}$  tales como se han definido anteriormente y representando ventajosamente H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ).

20 La presente invención tiene más particularmente por objeto un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



25 en forma de uno de sus enantiómeros o de una mezcla de sus enantiómeros tal como una mezcla racémica, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la que:

- —— representa un enlace simple,
- n representa un número entero comprendido entre 1 y 10,
- 30 -  $R_1$  representa  $CO_2R_{10}$  o  $CONH_2$
- $R_2$  representa OH, o
- 35 -  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un heterociclo eventualmente sustituido, seleccionado preferentemente de entre los ciclos pirimidina, pirazol, pirazolona, oxazolina, isoxazolina, oxazalanona, oxazalanetiona, morfolinona y oxazepan eventualmente sustituidos, no pudiendo ser el heterociclo eventualmente sustituido:



40 designando el carbono 1 el átomo de carbono que lleva el grupo  $R_1$  y designando el carbono 2 el átomo de carbono que lleva el grupo  $R_2$ ,

- 45 -  $R_3$  representa  $NR_{26}R_{27}$ ,
- $R_{10}$  y  $R_{26}$  a  $R_{27}$  representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $OR_{35}$ , y  $NR_{36}R_{37}$ ,

- R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido,
- R<sub>35</sub> a R<sub>37</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ra representa un átomo de halógeno (por ejemplo Br o Cl), CN o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (tal como metoxi),
- Rb representa H o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (tal como metoxi), y
- Ra y Rb forman juntos una cadena -OCH<sub>2</sub>O-.

En la presente invención, se entiende designar por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica ni biológicamente ni de otra manera indeseable y que es aceptable para una utilización veterinaria así como farmacéutica humana.

Se entiende designar por "sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable" de un compuesto, una sal y/o un solvato que es farmacéuticamente aceptable, como se define aquí, y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden en particular:

- (1) las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable formadas con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y similares; o formados con unos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, metanosulfónico, esteárico, láctico y similares, y
- (2) las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es o bien sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica farmacéuticamente aceptable tal como la lisina, la arginina y similares; o con una base inorgánica farmacéuticamente aceptable tal como la sosa, la potasa, el hidróxido de calcio y similares.

Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos según la invención que contiene una función básica o ácida y los ácidos o bases correspondientes según los métodos químicos convencionales.

Los solvatos aceptables para la utilización farmacéutica de los compuestos según la presente invención incluyen solvatos convencionales tales como los formados, durante la última etapa del procedimiento de preparación de los compuestos según la invención, con el o los disolventes de reacción. A título de ejemplo, se pueden mencionar los solvatos formados con agua (denominados comúnmente hidratos) o con etanol.

Por "enantiómeros" se entiende designar unos compuestos que son unas imágenes uno de otro en un espejo pero no superponibles.

Una mezcla que contiene unas cantidades iguales de dos formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se designa mediante "mezcla racémica".

Por "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o también hexilo.

Por grupo "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o también terc-butoxi. Se tratará en particular de un grupo metoxi.

Por "arilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo hidrocarbonado aromático que comprende preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono y que puede comprender uno o dos anillos enlazados. A título de ejemplo, se puede citar un fenilo o un naftilo. Ventajosamente se trata del fenilo.

Por "heteroarilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo aromático que comprende uno o varios, en particular 1 o 2, anillos hidrocarbonados enlazados, en el que uno o varios átomos de carbono, ventajosamente de 1 a 4 y aún más ventajosamente 1 o 2, están cada uno sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre los átomos de azufre, de nitrógeno y de oxígeno. Unos ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o también indilo.

- Por "heterociclo", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo hidrocarbonado saturado, insaturado o aromático que comprende 1 o 2 anillos enlazados y en el que uno o varios, ventajosamente de 1 a 4, aún más ventajosamente 1 o 2, de los átomos de carbono están sustituidos cada uno por un heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre. Ventajosamente, el heterociclo comprenderá de 5 a 10 átomos de carbono y heteroátomos. A título de ejemplo se pueden citar los anillos furano, pirrolo, tiofeno, tiazol, triazoles, isotiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, pirazol, piridina, pirimidina, piperazina, piperidina, pirazolona, oxazolina, isoxazolina, oxazalanona, oxazalanotiona, morfolinona, oxazepano, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, indolina, indolizina, benzotiazol, benzotiofeno, benzopirano, benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzoisoxazol, bencimidazol, cromano, cromeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, dihidroisoxazol, isoquinolina, dihidrobenzo[1,4]dioxina, imidazo[1,2-a]piridina, furo[2,3-c]piridina, 2,3-dihidro-1H-indeno, [1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, tetrahidronaftaleno, y benzo[b][1,4]oxazina.
- Por "heterociclonitrogenado», se entiende, en el sentido de la presente invención, un heterociclo tal como se ha definido anteriormente que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno, preferentemente saturado. Podrá tratarse en particular de un anillo con 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno y el nitrógeno. Se tratará en particular de un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina.
- Por "aryl-alquilo ( $C_1-C_6$ )", se entiende, en el sentido de la presente invención un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente unido al resto de la molécula por medio de un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente y que comprende de 1 a 6, ventajosamente de 1 a 4, preferentemente 1 o 2, átomos de carbono. Se tratará en particular de un grupo benzilo o fenetilo.
- Por "alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) tal como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula por medio de un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente. A título de ejemplo, se puede citar el grupo tolilo ( $CH_3Ph$ ).
- Por "eventualmente sustituido", se entiende, en el sentido de la presente invención, que el grupo en cuestión está eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes que se pueden seleccionar en particular de entre un átomo de halógeno, un grupo  $SO_2$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR_{95}$ ,  $SR_{96}$ ,  $NR_{97}R_{98}$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ), heterociclo o arilo, representando  $R_{95}$  a  $R_{98}$ , independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $OR_{99}$ , y representando  $NR_{100}R_{101}$ ,  $R_{99}$  a  $R_{101}$ , independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $R_{97}$  y  $R_{98}$ , formando juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido.
- Preferentemente,  $R_{95}$  a  $R_{98}$  representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, preferentemente H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $R_{97}$  y  $R_{98}$  forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), siendo el heterociclo, en particular, un heterociclo con 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina.
- Por "átomo de halógeno", se entiende, en el sentido de la presente invención, los átomos de flúor, de cloro, de bromo y de yodo. Se tratará en particular de un átomo de bromo o de cloro.
- Por "poliamina", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada lineal que comprende de 4 a 15 átomos de carbono, y de la cual por lo menos dos de estos átomos de carbono están sustituidos por unos átomos de nitrógeno, no pudiendo dos átomos de nitrógeno encontrarse en unas posiciones adyacentes. Dicha poliamina podrá responder en particular a la fórmula siguiente:
- $$R_{91}-[(CH_2)_a-NR_{92}]_d-[(CH_2)_b-NR_{93}-(CH_2)_c-NR_{94}]_e-$$
- representando a, b y c, independientemente unos de otros, un número entero comprendido entre 1 y 5 y representando d y e cada uno 0, 1 o 2, pero no pudiendo representar 0 al mismo tiempo y no pudiendo d representar 1 cuando e = 0, y representando  $R_{91}$  a  $R_{94}$  H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo o aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ).
- De manera ventajosa, n está comprendido entre 1 y 4.
- Según un modo de realización particular,  $R_a$  = alcoxi ( $C_1-C_6$ ) tal que  $OMe$  y  $R_b$  = H.
- Una clase de compuestos particularmente apreciada corresponde a los compuestos de fórmula (I) en la que:

- $\text{---}$  representa un enlace simple,
- $R_1$  representa  $\text{CO}_2R_{10}$  o  $\text{CONH}_2$ , en particular  $\text{CO}_2R_{10}$ ,
- 5 -  $R_3 \text{NR}_{26}R_{27}$ , y
- $R_4$  representa H.

En este caso,  $R_{10}$  representa ventajosamente H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) tal como metilo.

10  $R_3$  representa  $\text{NR}_{26}R_{27}$ , siendo  $R_{26}$  a  $R_{27}$  tales como los definidos anteriormente y en particular:

- representando  $R_{26}$  y  $R_{27}$  H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil-arilo ( $C_1-C_6$ ), preferentemente H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $R_{26}$  y  $R_{27}$  forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), siendo el heterociclo en particular un heterociclo con 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirrolidina,

20 en particular  $R_{26}$  y  $R_{27}$  forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), siendo el heterociclo en particular un heterociclo con 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirrolidina,

25 La presente invención divulga otra clase de compuestos que corresponden a los compuestos de fórmula (I), en la que:

- $\text{---}$  representa un enlace simple,
- $R_1$  representa  $\text{NR}_{11}R_{12}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{COR}_{14}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{CONR}_{16}R_{17}$ ,  $\text{NR}_{18}\text{CSNR}_{19}R_{20}$  o  $\text{NR}_{21}\text{SO}_2R_{22}$ , y
- $R_4$  representa H.

Preferentemente  $R_3$  es tal como se ha definido anteriormente, preferentemente  $R_3$  representa H.

35  $R_{11}$  a  $R_{22}$  son tales como se han definido anteriormente y preferentemente:

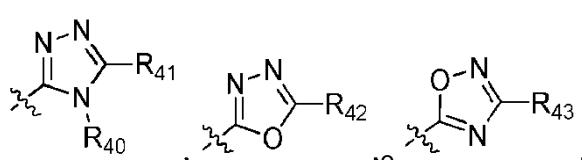
$R_{11}$  a  $R_{22}$  representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $\text{OR}_{35}$ , y  $\text{NR}_{36}R_{37}$ , preferentemente seleccionados de entre ( $\text{OR}_{35}$ , y  $\text{NR}_{36}R_{37}$ , tales como  $\text{NR}_{36}R_{37}$ , o

40  $R_{11}$  y  $R_{12}$ , o  $R_{16}$  y  $R_{17}$ , o  $R_{19}$  y  $R_{20}$ , forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), siendo el heterociclo en particular un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina.

45 Preferentemente,  $R_{11}$  a  $R_{22}$  representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $\text{OR}_{35}$ , y  $\text{NR}_{36}R_{37}$ , preferentemente seleccionados de entre ( $\text{OR}_{35}$ , y  $\text{NR}_{36}R_{37}$ , tales como  $\text{NR}_{36}R_{37}$ .

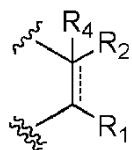
50 La presente descripción divulga otra clase de compuestos que corresponden a los compuestos de fórmula (I), en la que:

- $\text{---}$  representa un enlace simple,
- $R_1$  representa

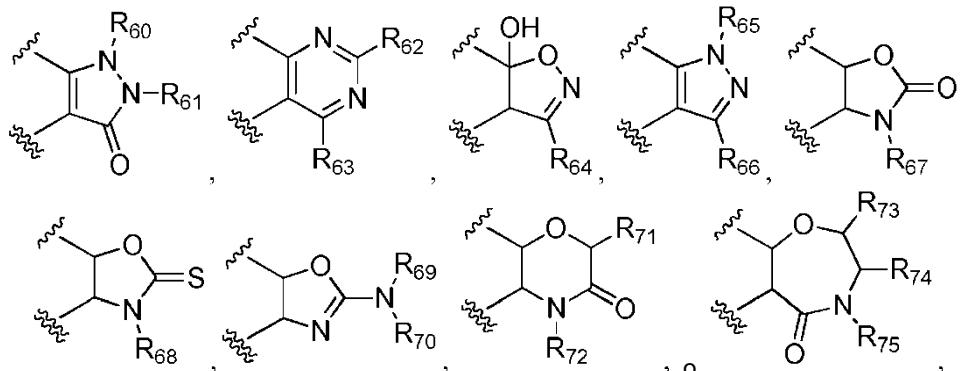


- $R_4$  representa H

- R<sub>40</sub> representa H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ventajosamente H,
- 5            - R<sub>41</sub> a R<sub>43</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>44</sub>, SR<sub>45</sub> o NR<sub>46</sub>R<sub>47</sub>, en particular H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>44</sub>, SR<sub>45</sub> o NR<sub>46</sub>R<sub>47</sub>, en particular un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>44</sub>, SR<sub>45</sub> o NR<sub>46</sub>R<sub>47</sub>,
- 10          - R<sub>44</sub> a R<sub>47</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>48</sub>, NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, y las poliaminas, en particular seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>48</sub> y NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, en particular seleccionados de entre OR<sub>48</sub> y NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, tales como NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, o
- 15          - R<sub>46</sub> y R<sub>47</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y
- 15          - R<sub>48</sub> a R<sub>50</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 20          El heterociclo nitrogenado será ventajosamente un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina.
- 25          Preferentemente, R<sub>44</sub> a R<sub>47</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>48</sub>, NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, y las poliaminas, en particular seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>48</sub> y NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, en particular seleccionados de entre OR<sub>48</sub> y NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>, tales como NR<sub>49</sub>R<sub>50</sub>.
- 30          Ventajosamente, R<sub>3</sub> representara H, OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, NR<sub>38</sub>COR<sub>39</sub>, (O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>)<sub>r</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>31</sub>, (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)<sub>y</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub> o ONR<sub>84</sub>R<sub>85</sub>; en particular H, OR<sub>25</sub>, CHOCH<sub>2</sub>OH, CHO, N<sub>3</sub>, NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, o (NR<sub>32</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>)<sub>y</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>R<sub>34</sub>, con R<sub>25</sub> a R<sub>34</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>, R<sub>84</sub> y R<sub>85</sub> tales como se han definido anteriormente y en particular con:
- representando R<sub>25</sub> H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H,
  - representando R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferentemente H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), siendo el heterociclo en particular un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina,
  - representando R<sub>28</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>38</sub> y R<sub>39</sub>, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferentemente H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - representando R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub> H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferentemente H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), siendo el heterociclo en particular un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina, y
  - representando R<sub>31</sub> H, OR<sub>35</sub>, NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, ONR<sub>86</sub>R<sub>87</sub>, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferentemente H, OR<sub>35</sub>, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - representando R<sub>34</sub> H, OR<sub>35</sub>, NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, ONR<sub>86</sub>R<sub>87</sub>, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, preferentemente H, NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub> o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y
  - siendo R<sub>35</sub> a R<sub>37</sub> y R<sub>84</sub> a R<sub>87</sub> tales como se han definido anteriormente y representando ventajosamente H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 60          La presente descripción divulga otra clase de compuestos que corresponden a los compuestos de fórmula (I), en la que la unidad



representa:



con

- 10 - R<sub>60</sub>, R<sub>61</sub>, R<sub>65</sub>, R<sub>67</sub>, R<sub>68</sub>, R<sub>72</sub> y R<sub>75</sub> representando, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente H,
- 15 - representando R<sub>69</sub> y R<sub>70</sub>, independientemente uno de otro, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o formando juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 20 - R<sub>62</sub>, R<sub>63</sub>, R<sub>64</sub>, R<sub>66</sub>, R<sub>71</sub>, R<sub>73</sub> y R<sub>74</sub> representando, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>76</sub>, SR<sub>77</sub> o NR<sub>78</sub>R<sub>79</sub>, y
- 25 - R<sub>76</sub> a R<sub>79</sub>, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o CN, o
- 30 - R<sub>78</sub> y R<sub>79</sub> formando juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

25 El heterociclo nitrogenado será ventajosamente un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprende eventualmente, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado de entre el oxígeno y el nitrógeno, tal como un grupo piperidina, piperazina, morfolina o pirolidina.

30 Preferentemente R<sub>69</sub> y R<sub>70</sub> representan, independientemente uno de otro, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H.

Ventajosamente, R<sub>62</sub>, R<sub>63</sub>, R<sub>64</sub> y R<sub>66</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>76</sub>, SR<sub>77</sub> o NR<sub>78</sub>R<sub>79</sub>, en particular un grupo OR<sub>76</sub>, SR<sub>77</sub> o NR<sub>78</sub>R<sub>79</sub>.

35 Ventajosamente, R<sub>71</sub>, R<sub>73</sub> y R<sub>74</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en particular H.

40 R<sub>76</sub> a R<sub>79</sub> representan en particular, independientemente unos de otros, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o CN, en particular un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Según un modo de realización particular, cuando —— representa un enlace simple, entonces R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están situados en el mismo lado del núcleo ciclopentano al que están unidos, y preferentemente en el lado opuesto a los grupos OH, fenilo y *m*-Rb-*p*-Ra-fenilo unidos también a este núcleo ciclopentano.

45 Los compuestos de la presente invención se podrán seleccionar de entre los compuestos 2, 8, 44-45 y 50-53 ejemplificados a continuación, en forma de sus enantiómeros o de una mezcla de sus enantiómeros tal como una mezcla racémica, y las sales y/o los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

50 La presente invención tiene asimismo como objeto un compuesto según la invención de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

La presente descripción divulga asimismo la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

5 La presente invención descripción divulga asimismo un método de tratamiento del cáncer, que comprende la administración a una persona que lo necesita de una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

10 El cáncer podrá ser más particularmente en este caso un cáncer de colon, un cáncer de mama, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un glioblastoma, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un neuroblastoma, un tumor miofibroblástico inflamatorio, un linfoma B difuso o un linfoma anaplásico de grandes células.

15 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular en particular para una administración oral o por inyección, destinándose dichas composiciones a los mamíferos, incluyendo el hombre.

20 El ingrediente activo se puede administrar en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos. Los compuestos de la invención, como principios activos, se pueden utilizar a unas dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg por día, dados en una sola dosis una vez por día o administrados en varias dosis a lo largo del día, por ejemplo dos veces por día en dosis iguales.

25 La dosis administrada por día está ventajosamente comprendida entre 5 mg y 500 mg, aún más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario utilizar unas dosis que se salgan de estos intervalos, lo que el experto en la materia podrá darse cuenta por sí mismo.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticánceroso.

La presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica que comprende:

35 (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y  
(ii) por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticánceroso,

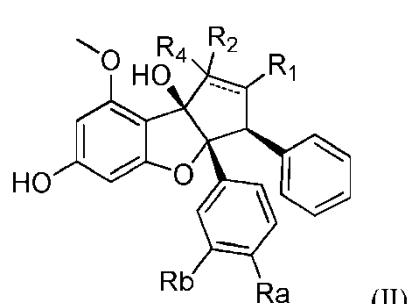
como producto de combinación, para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

40 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

45 La presente descripción divulga asimismo un método de tratamiento del cáncer, que comprende la administración a una persona que lo necesita de una dosis eficaz de una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente.

50 La presente invención tiene también por objeto unos procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención.

La presente descripción divulga procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención, para el cual  $R_3 = H$ , que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) siguiente:



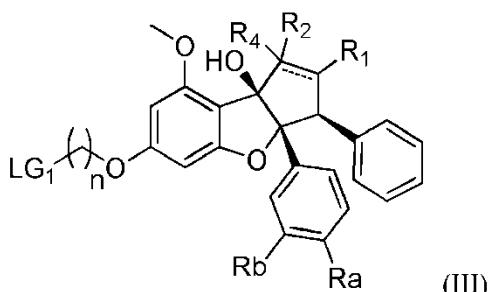
para la cual  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son tales como se han definido anteriormente,

con un alcohol de fórmula  $H-(CH_2)_nOH$ , para la cual n es tal como se ha definido anteriormente, en condiciones de Mitsunobu.

Este tipo de reacción se puede efectuar en presencia de DEAD (azodicarboxilato de dietilo) o de DMEAD (bis(2-metoxietil)azodicarboxilato) y de  $PPh_3$ .

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención para el cual  $R_3 = NR_{26}R_{27}$ , y la presente descripción divulga un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = N_3$ , o  $NR_{38}COR_{39}$ , comprendiendo dichos procedimientos:

- (a1) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = N_3$ , la reacción de un compuesto de fórmula (III) siguiente:



para la cual  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  son tales como se han definido anteriormente y  $LG_1$  representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o una función hidroxilo activada,

con una azida de fórmula  $MN_3$ , con M representando un metal alcalino o un grupo  $SiRR'R''$ , y  $R$ ,  $R'$  y  $R''$  representando cada uno, independientemente unos de otros, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo,

- (b1) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = NH_2$ , la reducción de la función azida de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = N_3$  eventualmente obtenido según la etapa (a1),

- (c1) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = NR_{38}COR_{39}$  o  $NR_{26}R_{27}$ , y por lo menos uno de  $R_{26}$  y  $R_{27}$  no representa un átomo de hidrógeno, la sustitución de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = NH_2$  eventualmente obtenido según la etapa (b1).

Etapa (a1):

Por "grupo saliente" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo químico que se puede desplazar fácilmente por un nucleófilo durante una reacción de sustitución nucleófila, siendo el nucleófilo en el presente caso una azida. Un grupo saliente de este tipo puede ser más particularmente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o de bromo o un sulfonato. El sulfonato puede ser particular un grupo  $-OSO_2-R_{90}$ , representando  $R_{90}$  un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, aril-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno tales como unos átomos de flúor. El sulfonato puede ser en particular un mesilato ( $-OS(O_2)-CH_3$ ), un triflato ( $-OS(O_2)-CF_3$ ) o también un tosilato ( $-OS(O_2)-(p\text{-Me}-C_6H_4)$ ).

El grupo saliente puede también ser una función alcohol ( $OH$ ) activada en presencia, por ejemplo, de DPPA (azida de difenilfosfina) y de DBU (1,8-diazabaciclo[5.4.0]undec-7-eno).

El metal alcalino podrá ser en particular Na, K o Li.

$R$ ,  $R'$  y  $R''$  representan en particular cada uno, independientemente unos de otros, un grupo metilo o fenilo, en particular metilo.

M representa en particular Na o  $SiMe_3$ .

Etapa (b1):

La etapa de reducción de la azida se podrá realizar en particular en presencia de hidrógeno. Se podrá utilizar un catalizador de hidrogenación tal como el paladio sobre carbón.

Etapa (c1):

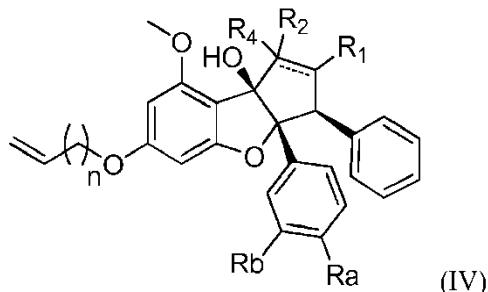
Cuando  $R_3 = NR_{26}R_{27}$ , la sustitución de la función amina se podrá realizar mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, en particular por una reacción de sustitución nucleófila en presencia de  $R_{26}LG_4$  y/o  $R_{27}LG_5$  en los que  $LG_4$  y  $LG_5$  representan cada uno, independientemente uno de otro, un grupo saliente. Esta reacción se realiza ventajosamente en presencia de una base. Cuando  $R_{26}$  y  $R_{27}$  no representan un átomo de hidrógeno, se podrán realizar dos reacciones sucesivas con el fin de introducir sucesivamente los grupos  $R_{26}$  y  $R_{27}$ .

5

Cuando  $NR_{38}COR_{39}$ , esta etapa se podrá realizar mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por acoplamiento peptídico o utilizando unos cloruros de acilo de fórmula  $R_{39}COCl$ .

10 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención, para el cual  $R_3 = NR_{26}R_{27}$ , y la presente descripción divulga un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHOCH_2OH$ ,  $CHO$ ,  $CO_2R_{28}$ ,  $CONR_{29}R_{30}$ ,  $OR_{25}$ ,  $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)(CH_2)_qR_{31}$ , o  $(NR_{32}(CH_2)_wNR_{33}(CH_2)_x)(CH_2)_zR_{34}$ , comprendiendo dichos procedimientos:

15 (a2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHOCH_2OH$ , la reacción de dihidroxilación de la función vinilo de un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



20 para el cual  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  son tales como se han definido anteriormente,

(b2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHO$ , escisión oxidativa del grupo  $CHOCH_2OH$  de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHOCH_2OH$  eventualmente obtenido según la etapa (a2),

25 (c2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CO_2H$ , oxidación de la función aldehído de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHO$  eventualmente obtenido según la etapa (b2),

30 (d2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CO_2R_{28}$  y  $R_{28} \neq H$ , sustitución de la función ácido carboxílico de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CO_2H$  eventualmente obtenido según la etapa (c2),

35 (e2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CONR_{29}R_{30}$ , reacción de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CO_2R_{28}$ , eventualmente obtenido según la etapa (b2) o (c2), con una amina de fórmula  $HNR_{29}R_{30}$ ,

(f2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = OH$ , reducción de la función aldehído de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHO$  eventualmente obtenido según la etapa (b2),

40 (g2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = OR_{25}$  o  $(O(CH_2)_mO(CH_2)_p)(CH_2)_qR_{31}$ ,  $NR_{26}R_{27}$  con  $R_{25} \neq H$ , sustitución de la función hidroxilo de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = OH$  eventualmente obtenido según la etapa (f2),

45 (h2) para obtener un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = NR_{26}R_{27}$ , aminación reductora de la función aldehído de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHO$ , eventualmente obtenido según la etapa (b2), en presencia de una amina de fórmula  $HNR_{26}R_{27}$ .

Etapa (a2):

50 Dicha reacción se puede realizar en particular en presencia de  $OsO_4$  y de NMO (4-metilmorfolina N-óxido).

Etapa (b2):

Esta reacción se puede realizar en particular en presencia de  $NaIO_4$ .

55

Etapa (c2):

Las condiciones de oxidación son bien conocidas por el experto en la materia.

Etapa (d2) o (g2):

Este tipo de reacción se podrá realizar en condiciones de sustitución nucleófila bien conocidas por el experto en la materia. La función ácido carboxílico se podrá activar previamente, en particular en forma de cloruro de acilo o de anhídrido. Asimismo, la función alcohol se podrá transformar en grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un sulfonato por ejemplo.

Etapa (e2):

Esta reacción se podrá realizar en condiciones de acoplamiento peptídico o por sustitución nucleófila después de la activación de la función ácido carboxílico, en particular en forma de cloruro de acilo o de anhídrido.

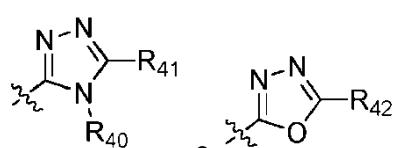
Etapa (f2):

Las condiciones de reducción son bien conocidas por el experto en la materia.  $\text{NaBH}_4$  se podrá utilizar, en particular, como agente reductor.

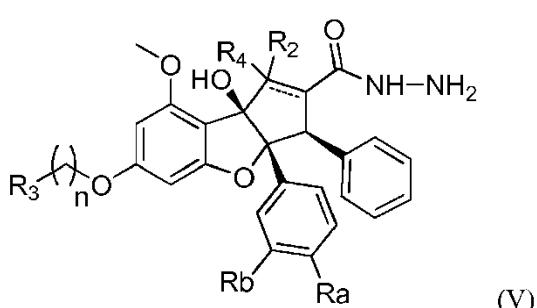
Etapa (h2):

Las condiciones de aminación reductora son bien conocidas por el experto en la materia. Esta reacción se puede realizar en presencia de  $\text{NaBHOAc}_3$  como agente reductor.

La presente descripción divulga asimismo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), para el cual  $R_1$  representa



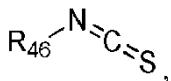
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (V) siguiente:



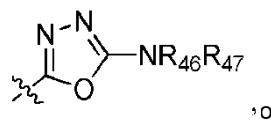
para el cual  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  son tales como se han definido anteriormente,

con:

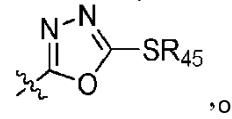
- (1) un cianógeno de fórmula  $\text{Hal}-\text{CN}$ , para el cual  $\text{Hal}$  representa un átomo de halógeno tal como Br, o un isocianato de fórmula



en particular en presencia de una base tal como  $\text{NaHCO}_3$ , seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_1$  representa

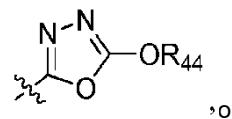


- (2) sulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ) en presencia de una base tal como  $\text{NaOH}$  o  $\text{KOH}$ , seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_1$  representa



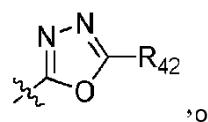
5

- (3) carbonildiimidazol en presencia de una base tal como la trietilamina, seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_1$  representa



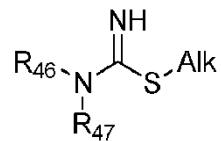
10

- (4) un ácido carboxílico de fórmula  $\text{R}_{42}\text{COOH}$ , para el cual  $R_{42}$  representa un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo o aril-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), en presencia de  $\text{POCl}_3$  para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_1$  representa



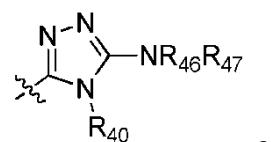
15

- (5) una isotiourea de fórmula



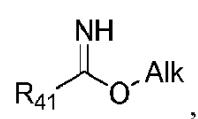
20

para la cual Alk representa un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), en presencia de una base tal como  $\text{NaOH}$  o  $\text{KOH}$ , seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_1$  representa



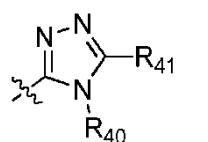
25

- (6) un imidato de fórmula



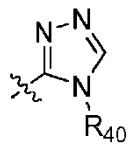
30

para el cual  $R_{41}$  representa un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo o aril-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y Alk representan un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), en presencia de una base tal como la trietilamina, seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_1$  representa



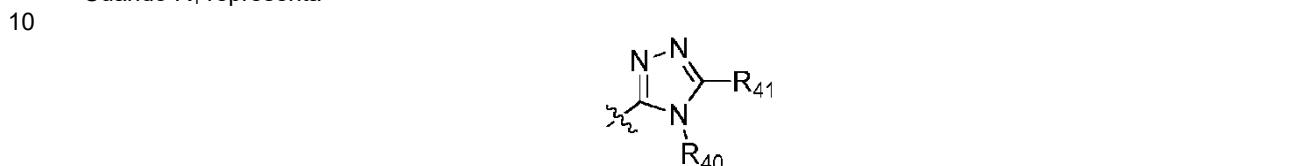
35

- (7) trietilortoformiato seguido eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual R<sub>1</sub> representa



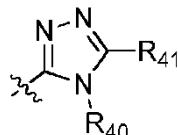
5 Las condiciones de reacción de estas diferentes reacciones son bien conocidas por el experto en la materia y se ejemplifican generalmente en la parte experimental siguiente. Es también el caso de las reacciones de sustitución.

Cuando R<sub>1</sub> representa

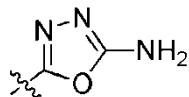


con R<sub>41</sub> = H, el compuesto de fórmula (I) se podrá preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) para el cual R<sub>1</sub> = CONH<sub>2</sub> con dimetilacetato de dimetilformamida, y después reacción del producto obtenido con hidrazina.

15 Cuando R<sub>1</sub> representa

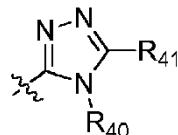


20 con R<sub>41</sub> = OR<sub>44</sub>, el compuesto de fórmula (I) se podrá preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) para el cual R<sub>1</sub> =



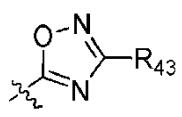
25 por reorganización del amino-oxadiazol en presencia de KOH y de un alcohol R<sub>44</sub>OH.

Cuando R<sub>1</sub> representa

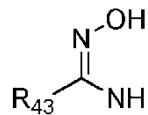


30 con R<sub>41</sub> = SR<sub>45</sub>, el compuesto de fórmula (I) se podrá preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) para el cual R<sub>1</sub> = COOH con una tiosemicarbazida.

35 La presente descripción divulga asimismo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), para el cual R<sub>1</sub> representa



40 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I) con R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con un hidroxi-imidamida de fórmula

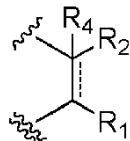


en presencia de una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

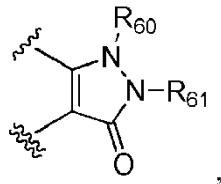
- 5 Las condiciones de reacción de este tipo de reacción se ejemplifican en la presente solicitud de patente.

La presente descripción divulga asimismo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), para el cual

10



representa



15

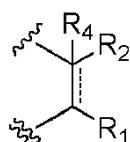
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I), para el cual  $\equiv$  representa un doble enlace,  $R_1 = \text{CO}_2\text{R}_{10}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_4 = \text{H}$  y  $R_{10} = \text{alquilo (C}_1\text{-C}_6)$ , con una hidrazina de fórmula  $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ , seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución.

20

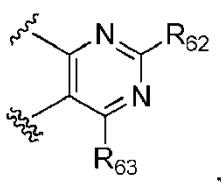
Las condiciones de reacción de una reacción de acoplamiento de este tipo con la hidrazina se ejemplifican en la presente solicitud de patente. El experto en la materia sabe también cómo realizar una reacción de sustitución.

La presente descripción divulga asimismo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), para el cual

25

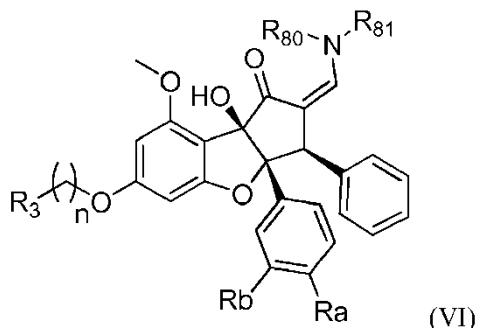


representa



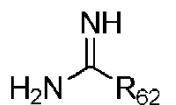
30

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI) siguiente:



para el cual Ra, Rb, R<sub>3</sub> y n son tales como se han definido anteriormente, y R<sub>80</sub> y R<sub>81</sub> representan, independientemente uno de otro, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con un derivado de guanidina de fórmula

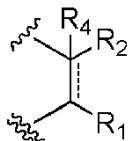
5



Las condiciones de reacción de una reacción de acoplamiento de este tipo con un derivado de guanidina se exemplifican en la presente solicitud de patente.

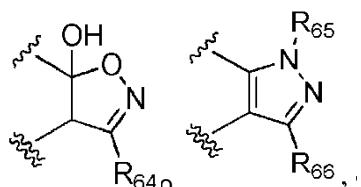
10

La presente descripción divulga asimismo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), para el cual



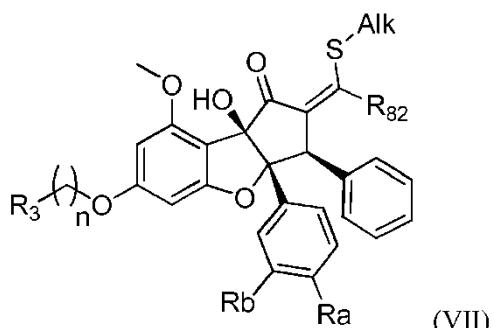
15

representa



20

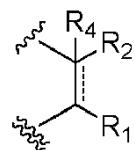
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII) siguiente:



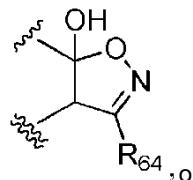
25

para el cual Ra, Rb, R<sub>3</sub> y n son tales como se han definido anteriormente, Alk representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y R<sub>82</sub> representa R<sub>64</sub> o R<sub>66</sub>, con:

- (1) la hidroxilamina de fórmula HO-NH<sub>2</sub> en presencia de una base tal como la trietilamina, para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual

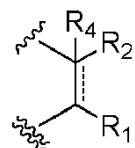


representa



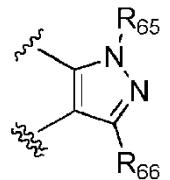
5

(2) una hidrazina de fórmula H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>, seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual



10

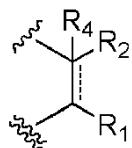
representa



15

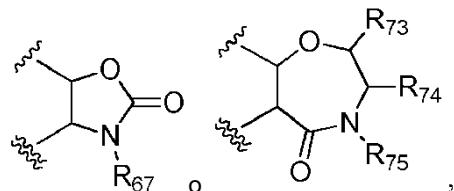
Las condiciones de reacción de estas reacciones de acoplamiento se ejemplifican en la presente solicitud de patente. El experto en la materia sabe también cómo realizar una reacción de sustitución.

20 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención, para el cual

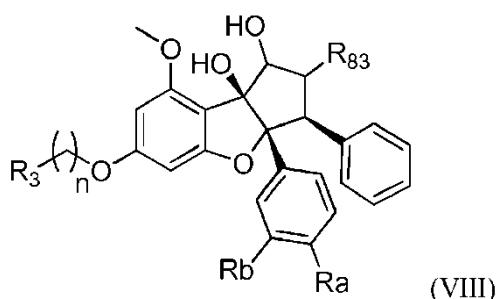


representa

25

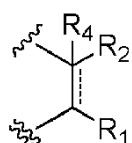


que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) siguiente:

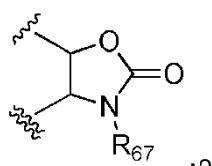


para el cual Ra, Rb, R<sub>3</sub> y n son tales como se han definido anteriormente, y R<sub>83</sub> representa un grupo CO<sub>2</sub>H eventualmente en forma activada, con:

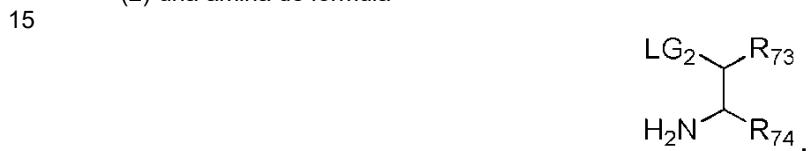
- 5 (1) una azida, en condiciones de reorganización de Curtius, seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución, para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual



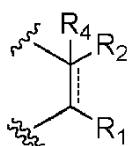
10 representa



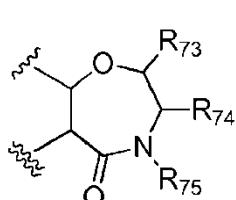
- (2) una amina de fórmula



20 para la cual LG<sub>2</sub> representa un grupo saliente tal como un halógeno, en presencia de una base tal como la diisopropiletilamina (DIEA), seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución, para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual



25 representa

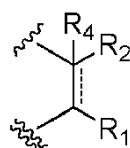


30 La reorganización de Curtius de la etapa (1) es una reacción bien conocida por el experto en la materia. Se puede realizar en particular en presencia de azida de difenilfosforilo (DPPA) y de una base tal como la trietilamina. El compuesto (VIII) lleva más particularmente un grupo R<sub>83</sub> = COOH.

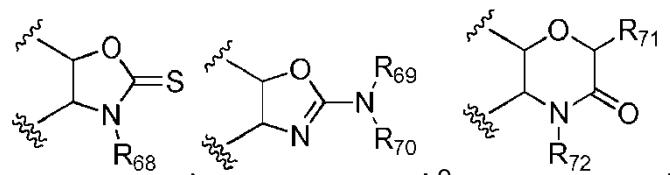
Las condiciones de reacción de la etapa (2) y de las eventuales reacciones de sustitución ulteriores son bien conocidas por el experto en la materia.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención, para el cual

5



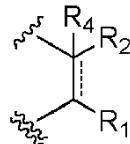
representa



10

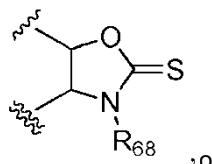
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I), para el cual  $\text{---}$  representa un enlace simple,  $R_1 = \text{NH}_2$ ,  $R_2 = \text{OH}$  y  $R_4 = \text{H}$ , con:

- 15 (1) sulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ) en presencia de una base tal como carbonato de sodio, seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución, para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual

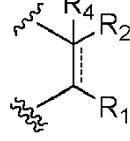


representa

20

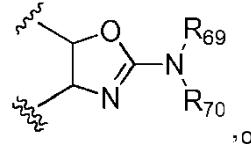


- 25 (2) un cianógeno de fórmula  $\text{Hal}-\text{CN}$ , para el cual  $\text{Hal}$  representa un átomo de halógeno tal como Br, en presencia de una base tal como  $\text{NaHCO}_3$ , seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución, para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual



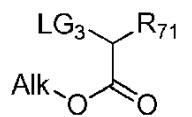
representa

30



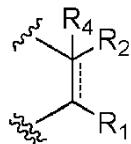
- (3) un éster de fórmula

35

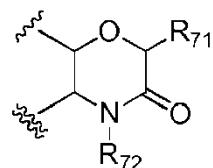


para el cual Alk representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y LG<sub>3</sub> representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno tal como Cl, en presencia de una base tal como NaH, seguida eventualmente de una o varias etapas de sustitución, para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual

5



representa



10

Las condiciones de reacción de estas etapas y de eventuales reacciones de sustitución ulteriores son conocidas por el experto en la materia.

15 Los compuestos de fórmulas (II) a (VIII) se pueden preparar mediante métodos descritos en la técnica anterior o en la presente solicitud de patente.

20 El compuesto de fórmula (I) obtenido por uno de los procedimientos mencionados anteriormente se podrá separar del medio de reacción mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo por extracción, evaporación del disolvente o también por precipitación y filtración.

25 El compuesto podrá, por otro lado, ser purificado si fuese necesario, mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, como por recristalización si el compuesto es cristalino, por destilación, por cromatografía de columna sobre gel de sílice o también por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin, no obstante, limitar su alcance.

### Ejemplos

30 1- Síntesis de los compuestos según la invención

Las abreviaturas siguientes se han utilizado en los ejemplos siguientes:

35 ES: Electrospray

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

HRMS: Espectro de masas de alta resolución

LCMS: Cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas

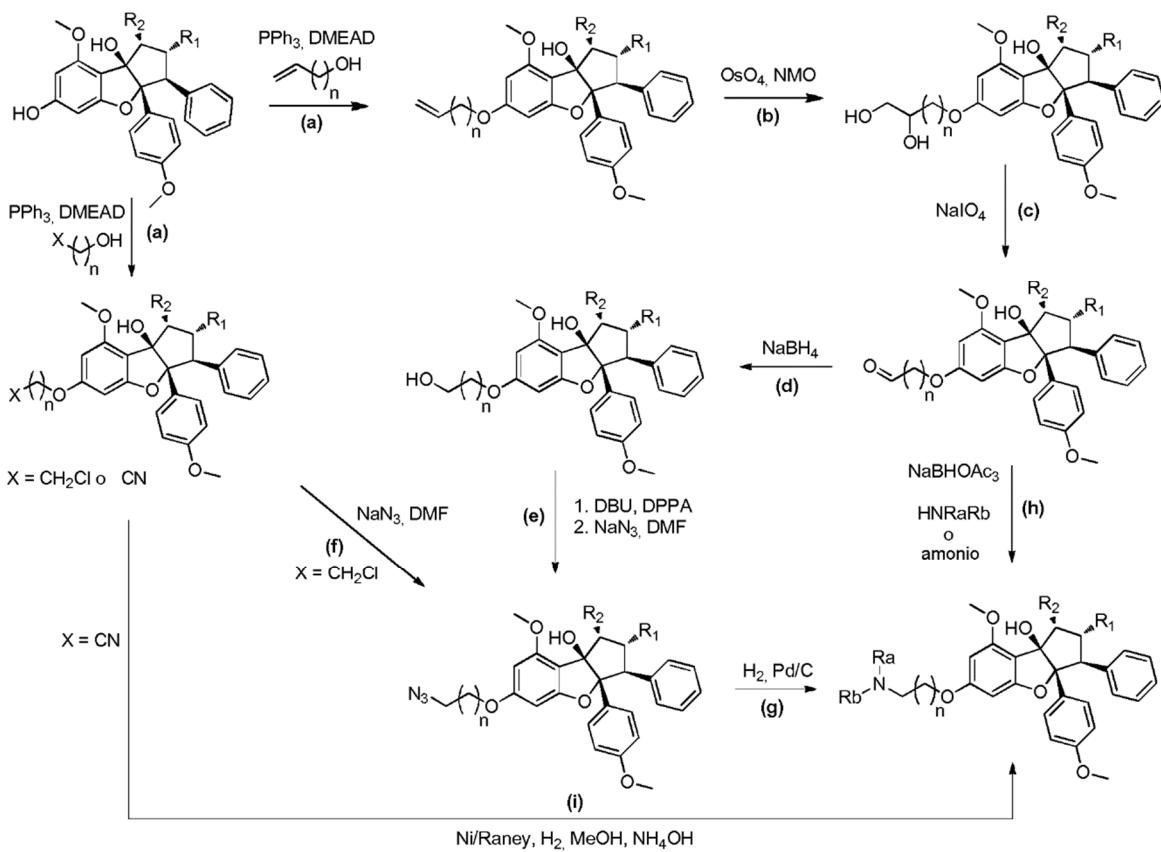
RMN: Resonancia magnética nuclear

TA: Temperatura ambiente

40 Los nombres de los compuestos según la presente invención se han atribuido por Autonom.

#### 1.1. Compuestos con R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>H o CONH<sub>2</sub> y R<sub>2</sub> = OH

45 Los compuestos según la invención se pueden sintetizar según el esquema de reacción siguiente:



- (a) Procedimiento para la reacción de sustitución del fenol (ejemplo  $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ ,  $n=3$ , alcohol = 4-cloro-1-butanol): En un matraz de un litro, se disuelve rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil 1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato ( $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ , 10,25 g, 21,42 mmoles) en 200 ml de tolueno, después se añade 4-cloro-1-butanol (12,57 ml, 107 mmoles) y  $\text{PPh}_3$  (28,1 g, 107 mmoles). A 0°C y bajo nitrógeno, se añade gota a gota bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (DMEAD, 8,1 g, 120 mmoles) disuelto en 155 ml de tolueno. Se deja actuar a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 4h30. Se añade un poco de agua y después se extrae 2 veces con acetato de etilo, se lava una vez por  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$  y después se secar las fases orgánicas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y después se evapora a presión reducida. El aceite naranja obtenido se recoge en éter dietílico, se forma un precipitado blanco, se elimina el sólido blanco por filtración y se evapora el filtrado. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano/ $\text{AcOEt}$  80/20 a 50/50.
- (b) Procedimiento para la reacción de dihidroxilación (ejemplo  $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ ,  $n=3$ ): A una solución de (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-6-(pent-4-en-1-iloxi)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (1,4 g, 2,56 mmoles) en el tetrahidrofurano (THF, 17 ml), bajo atmósfera de argón, se añade 4-metilmorfolina N-óxido monohidrato (NMO, 0,535 g, 3,84 mmoles) disuelto en agua (2,5 ml) y después ácido ósmico (3,24 ml, 0,512 mmoles). Se agita vigorosamente magnéticamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade una solución saturada de  $\text{NaHSO}_3$  saturada, se extrae con acetato de etilo dos veces, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y después se evapora. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5 a 80/20.
- (c) Procedimiento para la reacción de escisión oxidativa (ejemplo  $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ ,  $n=3$ ): A una solución de (1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-((4,5-dihidroxipentil)oxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (102 mg, 0,176 mmoles) en THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml), se añade el periodato de sodio (39 mg, 1,05 eq.) a 0°C, y después se deja volver el medio a temperatura ambiente y se agita magnéticamente durante 3 horas. Se añade agua y diclorometano (DCM), se extrae 3 veces con diclorometano y después acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y después se evapora. Se utiliza el producto bruto sin más purificación.
- (d) Procedimiento para la reacción de reducción del aldehído (ejemplo  $\text{R}_1=\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ ,  $n=3$ ): En un matraz, se introduce (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-6-(4-oxobutoxi)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (2,66 g, 4,85 mmoles) en

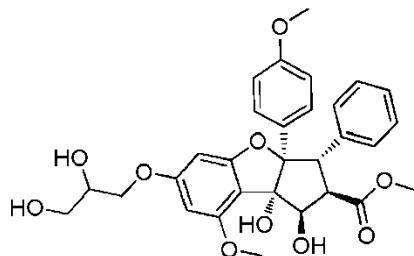
solución en metanol (50 ml), se añade NaBH<sub>4</sub> (0,275 g, 7,27 mmoles) y se deja actuar a temperatura ambiente durante 1h30. Se añade una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (75 ml), se concentra y después se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se realiza un lavado con NaCl y después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo sobre gel de sílice utilizando como eluyente DCM a DCM/MeOH 80/20.

- 5 (e) Procedimiento de síntesis de la azida a partir del alcohol (ejemplo R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub>=OH, n=3): en el matraz que contiene (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6-(4-hidroxibutoxi)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (1 g, 1,816 mmoles), se añade el tetrahidrofuran (8 ml). Se disminuye la temperatura a 0°C y se añade azida de difenilfosforilo (DPPA, 0,866 ml, 4,00 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,706 ml, 4,72 mmoles). Se deja volver a temperatura ambiente y se agita magnéticamente durante 1h. Se evapora el producto bruto y después se diluye con dimetilformamida (DMF, 20 ml), se añade azida de sodio (0,354 g, 5,44 mmoles) y se calienta la mezcla a 110°C durante 5 horas. Se evapora el DMF bajo presión reducida y se purifica el residuo sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 85/15.
- 10 (f) Procedimiento de síntesis de la azida a partir del clorado (ejemplo R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub>=OH, n=3): en el matraz que contiene (1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-(4-clorobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (3,6 g, 6,34 mmoles) se introduce el DMF (35 ml), se añade azida de sodio (0,825 g, 12,69 mmoles) y se calienta la mezcla a 110°C durante 5 horas. Se evapora el DMF bajo presión reducida y se purifica el residuo sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 85/15.
- 15 (g) Procedimiento de reducción de la azida (ejemplo R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub>=OH, n=3): En un matraz de 500 ml, se disuelve 6-(4-azidobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo (3,65 g, 6,34 mmoles) en etanol (68 ml) y el tetrahidrofuran (68,0 ml). Se purga bajo nitrógeno y después se añade el paladio sobre carbón (1,350 g, 1,268 mmoles) bajo nitrógeno. Se pone el medio de reacción bajo atmósfera de hidrógeno y se deja actuar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra el paladio sobre torta de Dicalite® y después se aclara con etanol y THF, se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano/AcOEt 30/70 y después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (7 N en metanol) 90/9/1.
- 20 (h) Procedimiento para la aminación reductora (ejemplo R<sub>1</sub>=CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub>=OH, n=3): En un matraz, se introduce (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-6-(4-oxobutoxi)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (0,050 g, 0,091 mmoles) en solución en 1,2-dicloroetano (2 ml) y metanol (0,5 ml), se añade acetato de amonio (5 eq.) y después el triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 eq.), se deja actuar a temperatura ambiente durante 18h. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después se diluye con DCM, se extrae 2 veces con DCM y después se reúnen las fases orgánicas y se lavan mediante una solución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 90/10.
- 25 (i) Procedimiento de reducción del nitrilo (ejemplo R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub> = OH, n = 3): en una bomba de hidrogenar, se mezcla el níquel de Raney (100 mg, 0,852 mmoles), rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil-6-(3-cianopropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato (100 mg, 0,183 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH 7N en MeOH (5 ml) y un poco de MeOH (= aclarado del material utilizado). La mezcla se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra sobre un acrodisc® 0,45 µm y después se aclara bien con metanol, se evapora y se obtiene un sólido blanco (m= 101 mg, rendimiento cuantitativo).
- 30 (j) Procedimiento de reducción del nitrilo (ejemplo R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub> = OH, n = 3): en una bomba de hidrogenar, se mezcla el níquel de Raney (100 mg, 0,852 mmoles), rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil-6-(3-cianopropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato (100 mg, 0,183 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH 7N en MeOH (5 ml) y un poco de MeOH (= aclarado del material utilizado). La mezcla se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra sobre un acrodisc® 0,45 µm y después se aclara bien con metanol, se evapora y se obtiene un sólido blanco (m= 101 mg, rendimiento cuantitativo).
- 35 (k) Procedimiento de reducción del nitrilo (ejemplo R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub> = OH, n = 3): en una bomba de hidrogenar, se mezcla el níquel de Raney (100 mg, 0,852 mmoles), rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil-6-(3-cianopropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato (100 mg, 0,183 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH 7N en MeOH (5 ml) y un poco de MeOH (= aclarado del material utilizado). La mezcla se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra sobre un acrodisc® 0,45 µm y después se aclara bien con metanol, se evapora y se obtiene un sólido blanco (m= 101 mg, rendimiento cuantitativo).
- 40 (l) Procedimiento de reducción del nitrilo (ejemplo R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub> = OH, n = 3): en una bomba de hidrogenar, se mezcla el níquel de Raney (100 mg, 0,852 mmoles), rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil-6-(3-cianopropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato (100 mg, 0,183 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH 7N en MeOH (5 ml) y un poco de MeOH (= aclarado del material utilizado). La mezcla se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra sobre un acrodisc® 0,45 µm y después se aclara bien con metanol, se evapora y se obtiene un sólido blanco (m= 101 mg, rendimiento cuantitativo).
- 45 (m) Procedimiento de reducción del nitrilo (ejemplo R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub> = OH, n = 3): en una bomba de hidrogenar, se mezcla el níquel de Raney (100 mg, 0,852 mmoles), rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil-6-(3-cianopropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato (100 mg, 0,183 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH 7N en MeOH (5 ml) y un poco de MeOH (= aclarado del material utilizado). La mezcla se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra sobre un acrodisc® 0,45 µm y después se aclara bien con metanol, se evapora y se obtiene un sólido blanco (m= 101 mg, rendimiento cuantitativo).
- 50 (n) Procedimiento de reducción del nitrilo (ejemplo R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>2</sub> = OH, n = 3): en una bomba de hidrogenar, se mezcla el níquel de Raney (100 mg, 0,852 mmoles), rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metil-6-(3-cianopropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato (100 mg, 0,183 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH 7N en MeOH (5 ml) y un poco de MeOH (= aclarado del material utilizado). La mezcla se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra sobre un acrodisc® 0,45 µm y después se aclara bien con metanol, se evapora y se obtiene un sólido blanco (m= 101 mg, rendimiento cuantitativo).

Los compuestos obtenidos por estos diferentes procedimientos se caracterizan a continuación.

#### Compuesto 1 de referencia

6-(2,3-dihidroxipropoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo

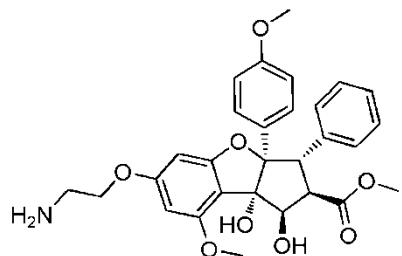


5 Sólido blanco, 30,1 mg (31%); obtenido a partir del 1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo siguiendo el procedimiento de sustitución del fenol con prop-2-en-1-ol como alcohol, y después el procedimiento de dihidroxilación.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,10 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,06 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,67 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,29 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,02 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 4,11 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H, J = 6,6 Hz, 14,1 Hz), 3,84dd, 1H, J = 3,6 Hz, 11,7 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 534,93 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 596,83 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### Compuesto 2

15 6-(2-aminoethoxy)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo

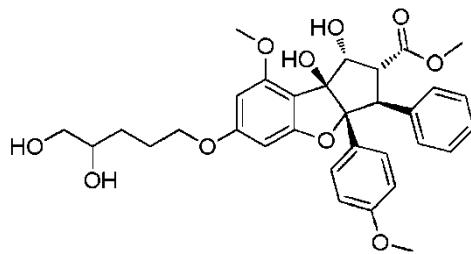


20 Sólido blanco, 16 mg (66%); obtenido a partir del 1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo siguiendo el procedimiento de sustitución del fenol con 2-cloroetan-1-ol como alcohol, y después los procedimientos de síntesis y de reducción de la azida.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,12 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,05 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,67 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4,26 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,84 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,87 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 503,97 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 565,87 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### Compuesto 3 de referencia

30 6-((4,5-dihidroxipentil)oxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo



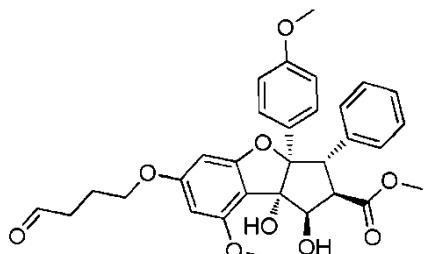
35 Sólido blanco, obtenido a partir del 1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo siguiendo el procedimiento de sustitución del fenol con pent-4-en-1-ol como alcohol, y después el procedimiento de dihidroxilación.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,05 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,23 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4,25 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,96 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s,

3H), 3,62 (s, 3H), 3,51 (dd, 1H,  $J = 2,8$  Hz, 11,2 Hz), 3,32 (dd, 1H,  $J = 7,6$  Hz, 11,2 Hz), 1,84 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 563,0 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 625,0 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 4 de referencia

5 1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-6-(4-oxobutoxi)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo

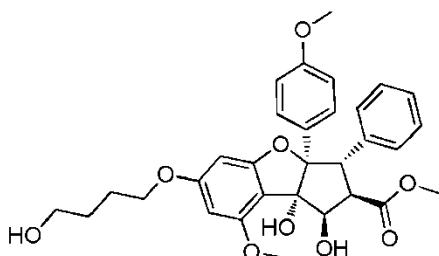


10 Sólido blanco; obtenido a partir del compuesto 3 siguiendo el procedimiento de escisión oxidativa.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 9,80 (s, 1H), 7,06 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,23 (d, 1H,  $J = 1,7$  Hz), 6,08 (d, 1H,  $J = 1,7$  Hz), 5,00 (d, 1H,  $J = 6,7$  Hz), 4,27 (d, 1H,  $J = 14,1$  Hz), 3,99 (t, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 3,87 (dd, 1H,  $J = 6,7$  Hz, 14,1 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,64 (dd, 2H,  $J = 6,7$  Hz, 7,2 Hz), 2,10 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 530,98 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 592,97 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 5 de referencia

20 1,8b-dihidroxi-6-(4-hidroxibutoxi)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo

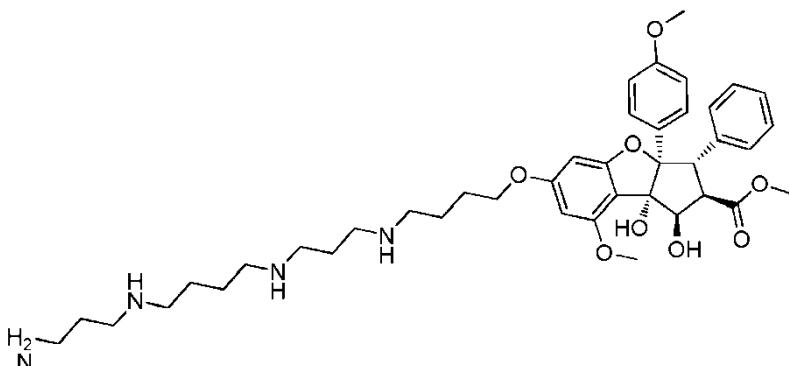


25 Espuma blanca, 1,72 g (64%); obtenida a partir del compuesto 4 siguiendo el procedimiento de reducción.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,02 (m, 5H), 6,87 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 6,58 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,26 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,02 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 4,68 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 4,47 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 4,13 (d, 1H,  $J = 14,0$  Hz), 4,00 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 3,91 (dd, 1H,  $J = 5,0$  Hz, 14,0 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 532,97 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 594,99 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 6 de referencia

35 6-(4-((3-((4-((3-aminopropil)amino)butil)amino)propil)amino)butoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo, sal de ácido clorhídrico

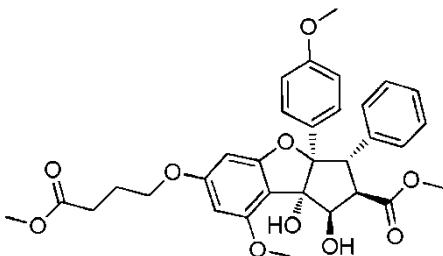


5 Sólido blanco, 20 mg (66%); obtenido a partir del compuesto 4 siguiendo el procedimiento de aminación reductora utilizando el (4-((3-aminopropil)(terc-butoxicarbonil)amino)butil)(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de terc-butilo como amina. La desprotección final se realiza según las condiciones descritas en [J. Org. Chem. 2006, 71, 9045-9050].

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,12 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,05 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H, J = 14,4 Hz, 5,8 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,16 (m, 5H), 2,94 (m, 7H), 2,03-1,58 (m, 11H); HRMS: C41H59N4O8 [M+H]<sup>+</sup> calc, 735,4327 encontrado 735,4335.

#### Compuesto 7 de referencia

15 1,8b-dihidroxi-8-metoxi-6-(4-metoxy-4-oxobutoxi)-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo

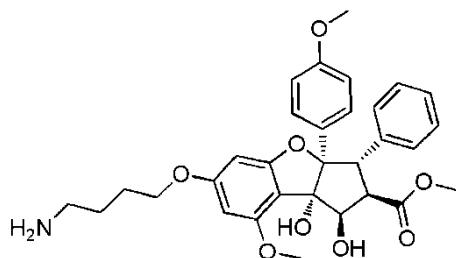


20 25 Sólido blanco, 3,8 mg (7%); obtenido a partir del compuesto 4 realizando una oxidación de la siguiente manera: A una mezcla del compuesto 4 (1 eq.) y de 2-metil-2-buteno (4,5 eq.) en acetona (0,1 M) se añade una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 eq., 0,5 M) en agua y después clorito de sodio (3 eq.), se agita el medio de reacción vigorosamente durante 18 horas. La mezcla se diluye con agua y acetato de etilo, el pH de la fase acuosa se ajusta a 6 por adición de HCl (1N), la fase orgánica se extrae entonces y después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para dar el ácido carboxílico en forma de una espuma blanca. Este compuesto se disuelve en una mezcla de metanol y de tolueno 1/1 (0,05 M) y después se añade trimetilsilildiazometano (4 eq.), se agita el medio de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan entonces y el residuo se purifica sobre gel de sílice.

30 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,12 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,08 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 6,7 Hz, 14,1 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,16 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 561,0 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 622,9 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### Compuesto 8

6-(4-aminobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo

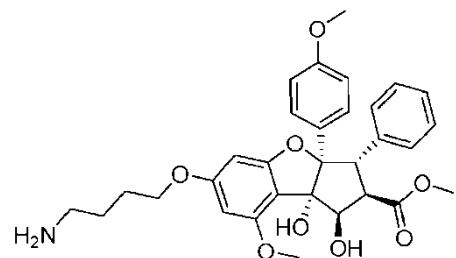


Sólido blanco, 45 mg (7%); obtenido a partir del compuesto 5 siguiendo el procedimiento de síntesis de la azida y después de reducción de la azida, este compuesto también se puede obtener a partir del 1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo siguiendo el procedimiento de sustitución del fenol con el 4-clorobutan-1-ol como alcohol, y después los procedimientos de síntesis y de reducción de la azida. Este compuesto se puede obtener también a partir del 1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo siguiendo el procedimiento de sustitución del fenol con el 4-hidroxibutanenitrilo y después el procedimiento de reducción del nitrilo.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,02 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,59 (d, 2H,  $J$  = 8,9 Hz), 6,26 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,10 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,07 (bs, 1H), 5,01 (d, 1H,  $J$  = 4,4 Hz), 4,68 (m, 1H), 4,14 (d, 1H,  $J$  = 14,1 Hz), 3,99 (t, 2H,  $J$  = 6,5 Hz), 3,91 (dd, 5,7 Hz, 14,1 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,60 (t, 2H,  $J$  = 6,5 Hz), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 550,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 593,98 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### Compuesto 50

(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-(4-aminobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de metilo

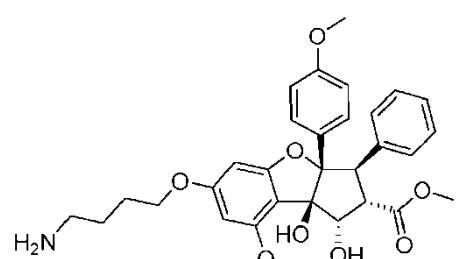


Sólido beige, obtenido a partir del compuesto 8 por separación quiral por HPLC utilizando una columna Chiralpak® IC 4,6\*250mm DAICEL utilizando como eluyente una mezcla heptano/etanol/BUA (butilamina) 50/50/0,05.

RMN y masa idéntica al compuesto 8; e.e. 93%;  $[\alpha]_D^{20} = -54,0^\circ$  (c 0,43 MeOH).

#### Compuesto 51

(1S,2S,3R,3aS,8bR)-6-(4-aminobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de metilo

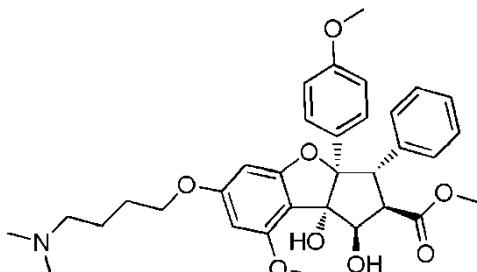


Sólido beige, obtenido a partir del compuesto 8 por separación quiral por HPLC utilizando una columna Chiralpak®IC 4,6\*250mm DAICEL utilizando como eluyente una mezcla heptano/etanol/BUA 50/50/0,05.

RMN y masa idéntica al compuesto 8; e.e. 99%;  $[\alpha]_D^{20} = +61,5^\circ$  (c 0,47 MeOH).

Compuesto 52

(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-(4-(dimetilamino)butoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo

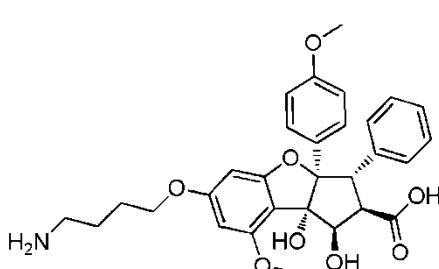


5 Sólido blanco, m= 40,5 mg (38%); obtenido a partir del compuesto clorado según el procedimiento siguiente: en una caja de comprimidos, se mezcla 6-(4-clorobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo (100 mg, 0,176 mmoles) 10 en el DMF (1,5 ml) y después se añade dimetilamina al 40% en agua (501 µl, 3,95 mmoles). Se calienta a 90°C durante 1 hora. Se evapora en seco. Se obtiene un aceite amarillo. Se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,01 (m, 5H), 6,86 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,045 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 1,76 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 578,05 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 622,01 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 53

20 Ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-(4-aminobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico

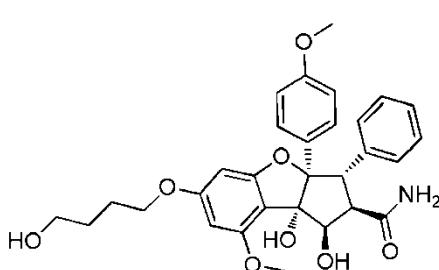


25 Sólido blanco, 366 mg (88%); obtenido a partir del compuesto 8: en un frasco de 20 ml, se disuelve el compuesto 8 (500 mg, 0,774 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (535 mg, 3,87 mmoles) en metanol (5,00 ml) y agua (5 ml). Se deja actuar a 70°C durante 4h30, después de volver a temperatura ambiente, se evapora el producto bruto y después se purifica el residuo sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Agua: 50/50/4.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,02 (m, 5H), 6,89 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 1,74 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 535,97 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 533,87 [M-H]<sup>-</sup>.

Compuesto 54 de referencia

rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6-(4-hidroxibutoxi)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida

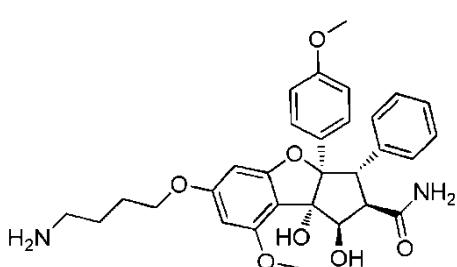


5 Sólido blanco, 475 mg (99%); obtenido a partir del compuesto 5 siguiendo el procedimiento de síntesis de la hidrazida (véase abajo) y después la hidrazida obtenida (490 mg, 0,890 mmoles) se reduce por adición a una suspensión de níquel de Raney (313 mg, 2,67 mmoles) en DMF (3 ml) y agua (3 ml). La mezcla obtenida se calienta a 100°C durante 1 hora 30. Después de volver a temperatura ambiente, el níquel se elimina por filtración (AcOEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH) y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,66 (s, 1H), 6,99 (m, 8H), 6,58 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,64 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 4,54 (m, 1H), 4,69 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,14 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,78 (dd, 1H, J = 5,3 Hz, 14,0 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 536,03 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Compuesto 55

Formiato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-(4-aminobutoxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida

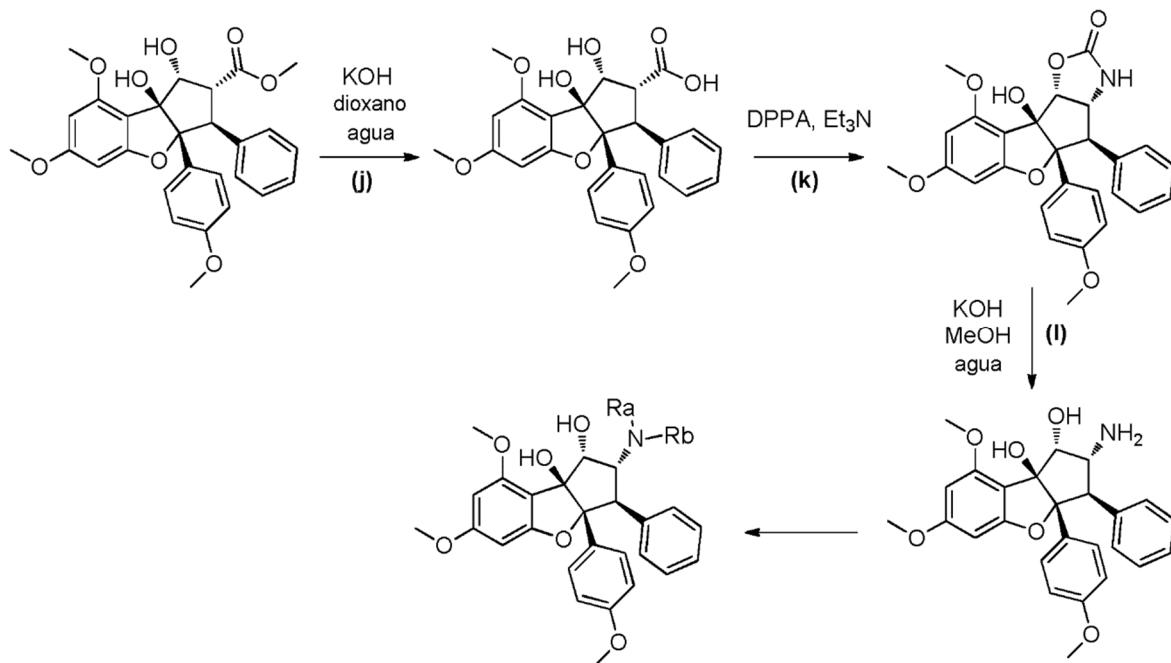


20 Sólido blanco, 105 mg (42%); obtenido a partir del compuesto 54 siguiendo el procedimiento de síntesis de la azida a partir del alcohol y después el procedimiento de reducción de la azida.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 8,42 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,59 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,92 (bs, 1H), 4,66 (bs, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 14,3 Hz), 4,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, 14,3 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,77 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 535,02 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 579,02 [M+HCOO<sup>-</sup>].

30 1.2. Compuestos de referencia con R<sub>1</sub> = NR'R'' y R<sub>2</sub> = OH

Los compuestos se pueden sintetizar según el esquema de reacción siguiente:



(j) Procedimiento de saponificación: En un matraz de 250 ml, se introduce 1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo (1,93 g, 3,92 mmoles) en 24 ml de 1,4-dioxano. Se prepara una solución de hidróxido de potasio (0,930 g, 16,58 mmoles) en agua (3 ml) y se añade a 0°C al medio de reacción. Se deja volver a temperatura ambiente y se agita a 60°C durante 4 horas. Se disminuye la temperatura del medio a 0°C y después se añade agua (5 ml) y se acidifica el medio con una solución HCl 1N hasta alcanzar un pH de 5. Se extrae el producto con acetato de etilo (dos veces). Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra el medio. El ácido se obtiene con un rendimiento cuantitativo.

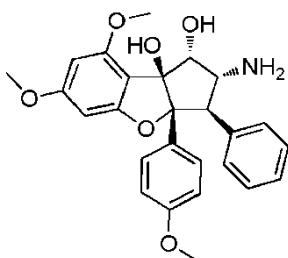
(k) Procedimiento para la reorganización de Curtius: en una caja de comprimidos y bajo nitrógeno, se introduce el ácido carboxílico (200 mg, 0,418 mmoles) en 10 ml de tolueno. Se añade, a TA, la azida de difenilfosforilo (162 µl, 0,752 mmoles) y después la trietilamina (58,1 µl, 0,418 mmoles). Se agita a 80°C durante 7 h y después se agita a TA una noche. Se concentra el tolueno. Se recoge el sólido en agua y después se aclara con acetato de etilo. El sólido no es puro. Se recoge el sólido en metanol, se pasa en ultrasonidos y se filtra. Se recupera un sólido blanco. En el caso en el que el producto no precipita, el residuo se purifica sobre gel de sílice.

(l) Procedimiento de hidrólisis de la oxazolidinona: En un matraz, se introduce rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-7,9-dimetoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona (1,45g, 3,05 mmoles) en 6 ml de metanol. Se añade KOH a temperatura ambiente (1,027 g, 18,30 mmoles) se disuelve en agua (3 ml). El medio es heterogéneo (sólido blanco en suspensión). El medio de reacción se agita a 75°C durante 72 horas. Se evapora el metanol y después se ajusta el pH a 8 con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. Un sólido marrón está todavía en suspensión. Se filtra y aclara con agua y después con éter dietílico, finalmente se seca al vacío para obtener la amina con un rendimiento del 93%.

Los compuestos obtenidos mediante estos diferentes procedimientos se caracterizan a continuación.

#### Compuesto 9 de referencia

rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimethoxy-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

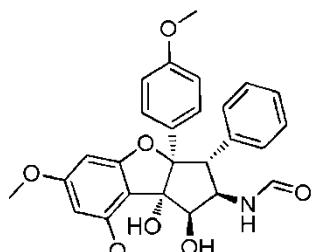


Sólido blanco, 44 mg (93%); obtenido a partir del compuesto 40 siguiendo el procedimiento de hidrólisis de la oxazolidinona.

5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,04 (m, 7H), 6,58 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 6,21 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz), 6,08 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz), 4,82 (s, 1H), 4,16 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz), 4,02 (dd, 1H,  $J = 4,7$  Hz, 13,0 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (d, 1H,  $J = 13,0$  Hz); LCMS (ES+, m/z): 450,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 493,9 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

10 Compuesto 10 de referencia

rac-N-((1R,2R,3R,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-yl)formamida

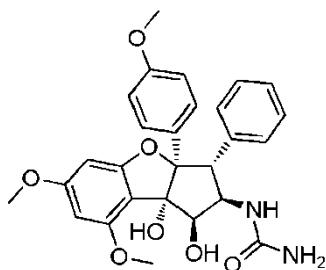


15 Sólido amarillo pálido, 134 mg (84%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: en un matraz y bajo nitrógeno, se introduce rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (50 mg, 0,111 mmoles) en 1 ml de THF, se añade formiato de etilo (135  $\mu\text{l}$ , 1,669 mmoles) y una gota de ácido acético. Se agita a reflujo durante 18 horas. Los disolventes se evaporan, el sólido obtenido se recoge en etanol. Un sólido precipita, éste se filtra y se aclara con etanol. Después del secado al vacío, se recupera un sólido amarillo claro.

20 25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 8,00 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz), 7,96 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz), 7,01 (m, 7H), 6,60 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 6,25 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 6,10 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 5,19 (m, 1H), 5,10 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 5,04 (s, 1H), 4,27 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz), 3,93 (d, 1H,  $J = 13,9$  Hz), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 460,0 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 522,1 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

30 Compuesto 11 de referencia

rac-1-((1R,2R,3R,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-il)urea

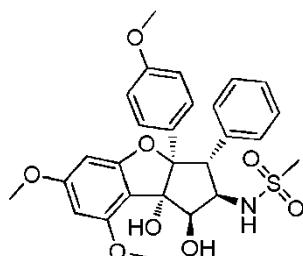


35 40 Sólido blanco, 22 mg (50%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: En un matraz y bajo nitrógeno, se introduce rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (40 mg, 0,089 mmoles) en una mezcla de diclorometano y propano-2-ol. Se añade, a temperatura ambiente, isocianato de trimetilsililo (9,04  $\mu\text{l}$ , 0,067 mmoles). El medio es límpido. Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra en seco, se recoge el sólido en un mínimo de volumen de etanol: se filtra el sólido en suspensión. Después del secado, se recupera un sólido blanco.

5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,03 (m, 7H), 6,59 (d, 2H,  $J$  = 8,8 Hz), 6,24 (d, 1H,  $J$  = 1,7 Hz), 6,09 (d, 1H,  $J$  = 1,7 Hz), 5,83 (d, 1H,  $J$  = 9,5 Hz), 5,53 (s, 2H), 5,04 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 492,9 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 536,9 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

10 Compuesto 12 de referencia

15 rac-N-((1R,2R,3R,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-il)metanosulfonamida

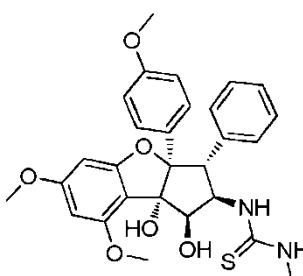


20 Sólido amarillo pálido, 1,8 mg (3%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: En un matraz y bajo nitrógeno, se introduce rac-(IR,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (50 mg, 0,111 mmoles) en 1,05 ml de diclorometano, se añade, a 0°C, una mezcla de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 29,1  $\mu\text{l}$ , 0,167 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (10,33  $\mu\text{l}$ , 0,133 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2h. Se añade 3 ml de HCl 1N. Se extrae la fase orgánica y después se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra el medio. Se purifica el residuo sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/AcOEt 100/0 a 90/10.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,04 (m, 8H), 6,62 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,00 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 509,9 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 525,9 [M-H]<sup>-</sup>.

30 Compuesto 13 de referencia

rac-1-((1R,2R,3R,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-il)-3-metiltiourea

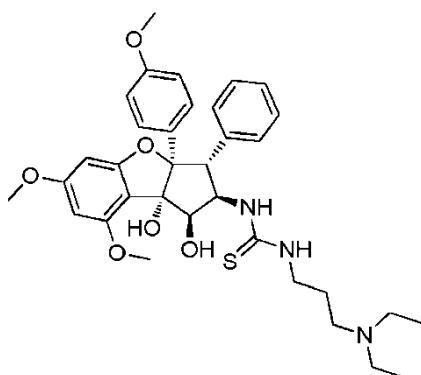


35 Sólido beige, 33 mg (58%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: En un matraz, se introduce rac-(IR,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (50 mg, 0,111 mmoles) en solución en el tetrahidrofurano (2 ml). Se añade el isotiocianatomotano (9,76 mg, 0,133 mmoles) y se deja actuar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra el medio de reacción y después se añade éter dietílico. Se observa una precipitación. Se filtra el sólido y se aclara con éter dietílico.

40 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,06 (m, 9H), 6,25 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 522,97 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 521,0 [M-H]<sup>-</sup>.

45 Compuesto 14 de referencia

rac-1-(3-(dietilamino)propil)-3-((1R,2R,3R,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta [b] benzofuran-2-il)tiourea

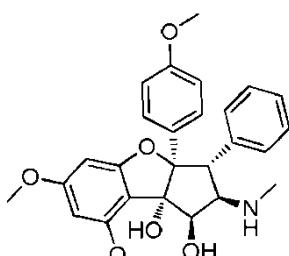


5 Sólido marrón, 3,9 mg (5%); obtenido a partir del compuesto 9 siguiente un modo de realización idéntico al que permite sintetizar el compuesto 13 utilizando la N,N-dietil-3-isotiocianatopropan-1-amina en lugar del isotiocianatometano.

LCMS (ES+, m/z): 622,1 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 620,0 [M-H]<sup>-</sup>.

10 Compuesto 15 de referencia

rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-2-(methylamino)-3-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-8bH-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

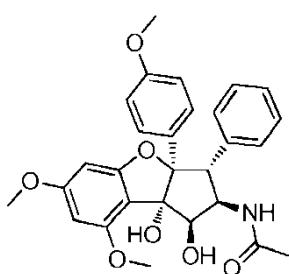


15 15 Sólido marrón, 3 mg (7%); obtenido a partir del compuesto 40 de la siguiente manera: en un matraz y bajo nitrógeno, se introduce rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-7,9-dimetoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona (43,4 mg, 0,091 mmoles) en 1 ml de THF, se añade, a 0°C, hidruro de litio y aluminio (15,31 µl, 0,365 mmoles) y se calienta a 80°C durante 3 horas. 20 Se añade a 0°C 30 µl de agua. Se agita a temperatura ambiente 5 minutos. Se añade después 30 µl NaOH a 10% y después 100 µl de agua. Se agita a temperatura ambiente 5 min. Se filtra sobre Dicalite® y se aclara con THF y con acetato de etilo, se concentra el filtrado. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 100/0 a 80/20.

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz, δ, ppm): 7,14 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,23 (m, 1h), 6,16 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,46 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 464,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 507,9 [M+HCOO<sup>-</sup>].

30 Compuesto 16 de referencia

rac-N-((1R,2R,3R,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-il)acetamida

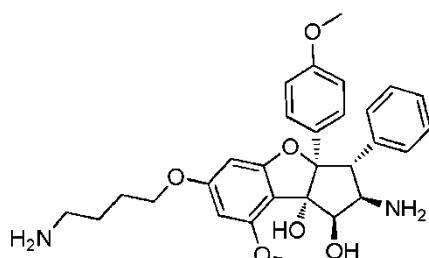


Sólido beige, 12 mg (23%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: En un matraz, se introduce rac-(IR,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (50 mg, 0,111 mmoles) en solución en el tetrahidrofurano (500 µl). Se enfriá a 0°C y se añade DIEA (38,9 µl, 0,222 mmoles) y cloruro de acetilo (8,73 mg, 0,111 mmoles), y después se deja subir hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Se añade agua y acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lava mediante una solución saturada de NaCl, y después con agua, se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se tritura el producto bruto en éter dietílico y se filtra el sólido.

LCMS (ES+, m/z): 491,9 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 535,9 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### Compuesto 17 de referencia

rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6-(4-aminobutoxi)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol, sal de ácido difórmico

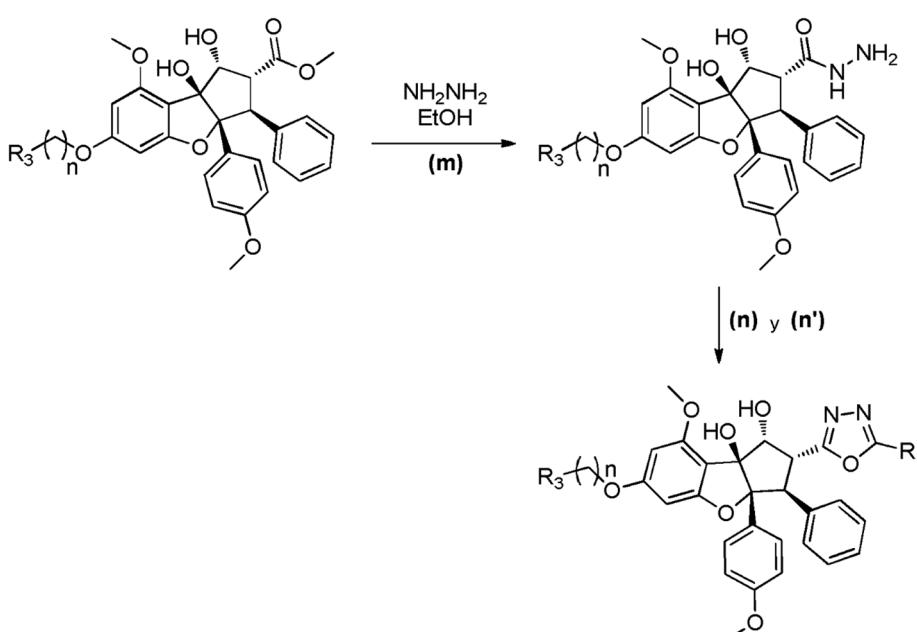


Sólido blanco, 1,2 mg (3%); obtenido a partir del compuesto 43 siguiendo los procedimientos de reducción de la azida y después de hidrólisis de la oxazolidinona.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz, δ, ppm): 8,51 (bs, 2H), 7,12 (m, 5H), 6,90 (m, 2H), 6,68 (m, 2H, J = 8,7 Hz), 6,28 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,74 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,39 (dd, 1H, J = 5,9 Hz, 13,7 Hz), 4,06 (m, 2H), 3,89 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 1,88 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 506,89 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 550,84 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 1.3. Compuestos de referencia con R<sub>1</sub> = Heterociclo y R<sub>2</sub> = OH

Los compuestos se pueden sintetizar según el esquema de reacción siguiente:



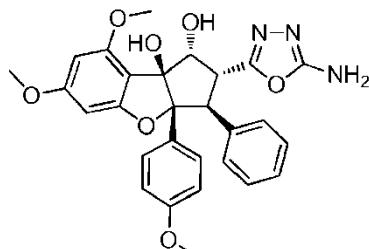
- (m) Procedimiento de síntesis de la hidrazida (ejemplo n = 1, R<sub>3</sub> = H): en un tubo sellado, se introduce 1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo (2g, 4,06 mmoles) en 7 ml de etanol. Se añade, a 0°C, el hidrato de hidrazina (1,275 ml, 40,6 mmoles) y después se agita a 80°C durante 24 horas. Se concentra

el medio en seco y después se recoge el sólido en etanol. Se filtra el sólido, se aclara con etanol frío y después se seca.

- 5 (n) Procedimiento de síntesis del oxadiazol (ejemplo n = 1, R<sub>3</sub> = H, R = NH2): En un matraz, se introduce rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carbohidrazida (200 mg, 0,406 mmoles) en 700 µl de 1,4-dioxano. Se añade, a temperatura ambiente, NaHCO<sub>3</sub> (34,1 mg, 0,406 mmoles) y agua (70 µl). A 0°C, se añade bromuro de cianógeno (162 µl, 0,487 mmoles) y después a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de haber concentrado el medio, se añade agua, se pasa por ultrasonidos, un sólido está en suspensión. Se solubiliza el sólido en acetato de etilo. Se extrae la fase orgánica y se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y después se concentra. Se purifica el residuo sobre gel de sílice utilizando como eluyente DCM/MeOH 100/0 a 95/5.
- 10 (n') Procedimiento de síntesis de los amino-oxadiazol sustituidos (ejemplo n = 1, R<sub>3</sub> = H, R = NHMe): A una solución de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carbohidrazida (40 mg, 0,081 mmoles) en el tetrahidrofurano (1,5 ml) se añade isotiocianatomotano (7,54 mg, 0,103 mmoles) y después el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (15,57 mg, 0,081 mmoles) a 0°C. La mezcla se agita a 80°C durante 18 horas. El medio de reacción se concentra y el residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 100/0 a 97/3.
- 15
- 20

#### Compuesto 18 de referencia

rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

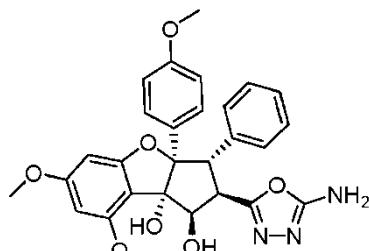


30 Sólido blanco, 99 mg (47%); obtenido a partir del compuesto rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carbohidrazida siguiendo el procedimiento de síntesis del oxadiazol.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,02 (m, 5H), 6,86 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,60 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,16 (s, 1H), 4,99 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 518,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 516,0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Compuesto 19 de referencia

40 (1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol



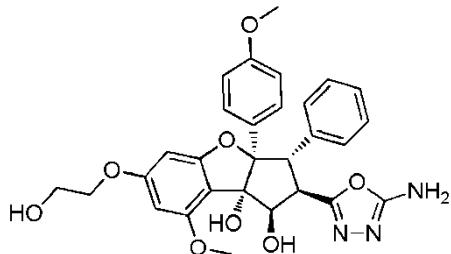
45 Sólido blanco, 205 mg (41%); obtenido a partir del compuesto 18 por separación quiral sobre HPLC utilizando una columna Chiraldak® IC 4,6\*250mm DAICEL y como eluyente una mezcla Heptano/Etanol/Metanol/Dietilamina 80/10/10/0,05

LCMS (ES+, m/z): 518,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 516,0 [M-H]<sup>-</sup>

e.e. 96,7%;  $[\alpha]_D^{20} = -27,7$  (c 0,59 MeOH)

Compuesto 20 de referencia

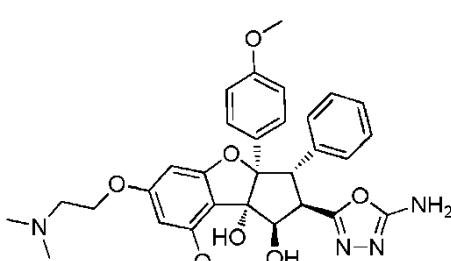
- 5 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(2-hidroxietoxi)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol



- 10 Sólido blanco, 51 mg (51%); obtenido a partir del compuesto (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo siguiendo los procedimientos de sustitución del fenol con prop-2-en-1-ol, de síntesis de la hidrazida, de formación del oxadiazol, de dihidroxilación, de escisión oxidativa y finalmente de reducción del aldehído.
- 15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,61 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 6,28 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,01 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz), 4,88 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 4,61 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,73 (m, 2H+3H), 3,61 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 548 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 592 [M+HCOO<sup>-</sup>].

Compuesto 21 de referencia

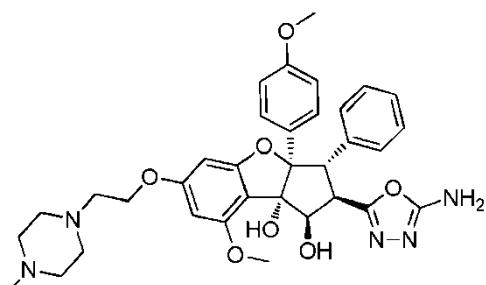
- 20 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol



- 25 Sólido blanco; obtenido a partir del compuesto (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo siguiendo los procedimientos de sustitución del fenol con prop-2-en-1-ol, de síntesis de la hidrazida, de formación del oxadiazol, de dihidroxilación, de escisión oxidativa y finalmente de aminación reductora utilizando la dimetilamina.
- 30 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,61 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 6,29 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,00 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz), 4,61 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,23 (s, 6H); LCMS (ES+, m/z): 575,01 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 572,94 [M-H].

35 Compuesto 22 de referencia

- rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

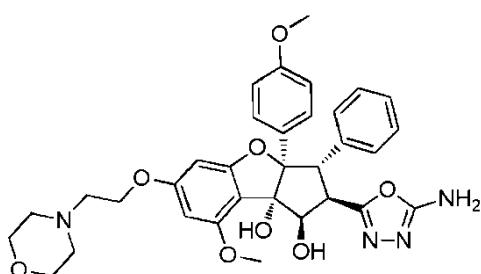


5 Sólido blanco, 56 mg (24%); obtenido a partir del compuesto (1R,2R, 3S,3aR,8bS)-1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo siguiendo los procedimientos de sustitución del fenol con prop-2-en-1-ol, de síntesis de la hidrazida, de formación del oxadiazol, de dihidroxilación, de escisión oxidativa y finalmente de aminación reductora utilizando la 1-metilpiperazina.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,61 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,50 (m, 8H), 2,16 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 630,07 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 674,00 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 23 de referencia

15 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8bdiol

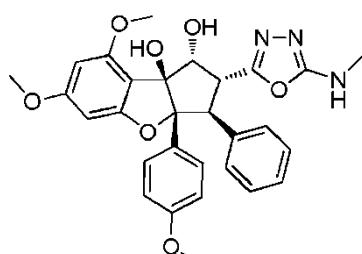


20 Sólido blanco, 60 mg (26%); obtenido a partir del compuesto (1R,2R, 3S,3aR,8bS)-1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo siguiendo los procedimientos de sustitución del fenol con prop-2-en-1-ol, de síntesis de la hidrazida, de formación del oxadiazol, de dihidroxilación, de escisión oxidativa y finalmente de aminación reductora utilizando la morfolina.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,61 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (m, 7H), 2,70 (m, 4H), 2,50 (m, 4H); LCMS (ES+, m/z): 616,98 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 660,87 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 24 de referencia

30 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-2-(5-(metilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-dioli

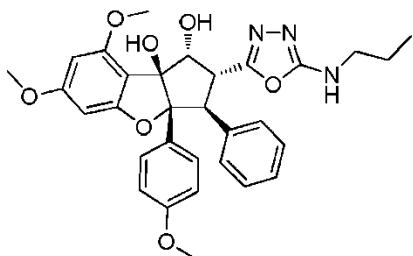


35 Sólido blanco, 100 mg (30%); obtenido a partir de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida anteriormente descrita y aplicando el procedimiento de síntesis de los amino-oxadiazoles sustituidos utilizando isotiocianatometano.

40 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,14 (q, 1H,  $J$  = 5,0 Hz), 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,61 (d, 2H,  $J$  = 8,9 Hz), 6,29 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz), 6,12 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz), 5,17 (s, 1H), 5,01 (d, 1H,  $J$  = 4,3 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,66 (d, 3H,  $J$  = 5,0 Hz); LCMS (ES+, m/z): 532 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 576 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 25 de referencia

45 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(5-(propilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-dioli

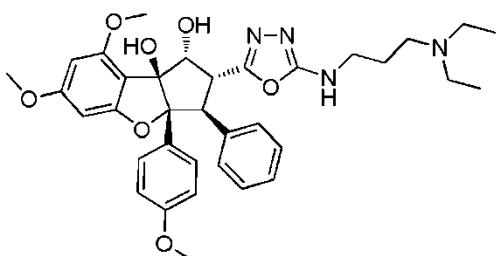


5 Sólido blanco, 63 mg (37%); obtenido a partir de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida anteriormente descrita y aplicando el procedimiento de síntesis de los amino-oxadiazoles sustituidos utilizando 1-isotiocianatopropano.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,25 (t, 1H,  $J$  = 5,8 Hz), 7,03 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 6,61 (d, 2H,  $J$  = 8,9 Hz), 6,29 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,12 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,17 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,62 (bs, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 1,43 (hex., 2H,  $J$  = 7,2 Hz), 0,8 (t, 3H,  $J$  = 7,2 Hz); LCMS (ES+, m/z): 560,1 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 604,1 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

Compuesto 26 de referencia

15 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-((3-(diethylamino)propil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

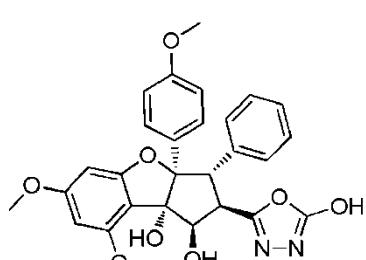


20 20 Sólido beige, 2,8 mg (5%); obtenido a partir de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida anteriormente descrita y aplicando el procedimiento de síntesis de los amino-oxadiazoles sustituidos utilizando la N,N-diethyl-3-isotiocianatopropan-1-amina

25 LCMS (ES+, m/z): 631,1 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 663,1 [M+HCOO]<sup>-</sup>

Compuesto 27 de referencia

30 rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

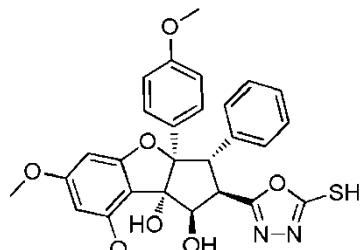


35 Sólido blanco, 82 mg (65%); obtenido a partir del compuesto rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida de la siguiente manera: En un matraz y bajo nitrógeno, se introduce rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1Hciclopenta[b]benzofuran-2-carbohidrazida (40 mg, 0,081 mmoles) en 0,4 ml de tetrahidrofurano y después Et<sub>3</sub>N (23,66  $\mu$ l, 0,170 mmoles). Se añade, a temperatura ambiente, 1,1'-carbonildiimidazol (16,33 mg, 0,101 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye el medio con acetato de etilo. Se lava con una solución de HCl 1N y después con una solución de NaCl saturada. 40 Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se concentra. Se recupera un sólido blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 11,92 (s, 1H), 7,00 (m, 7H), 6,59 (d, 2H,  $J$  = 8,9 Hz), 6,28 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,11 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,17 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 501,0 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 517,0 [M-H]<sup>-</sup>.

5 Compuesto 28 de referencia

rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(5-mercaptop-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

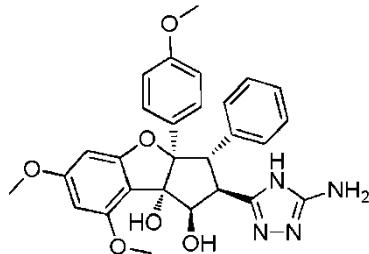


10 Sólido blanco, 26 mg (49%); obtenido a partir del compuesto rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carbohydrazida de la siguiente manera: En un matraz, se introduce rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carbohydrazida (50 mg, 0,102 mmoles) en etanol (1 ml). Se añade KOH (17,09 mg, 0,305 mmoles) y CS<sub>2</sub> (12,24  $\mu$ l, 0,203 mmoles) y se calienta a 90°C durante 1 hora. Se concentra el medio de reacción y se recoge con acetato de etilo y agua. Se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la fase acuosa y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de NaCl y después se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH98/2.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 14,19 (s, 1H), 7,01 (m, 7H), 6,59 (d, 2H,  $J$  = 9,0 Hz), 6,28 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,11 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,26 (d, 1H,  $J$  = 4,6 Hz), 5,22 (s, 1H), 4,67 (t, 1H,  $J$  = 4,6 Hz), 4,43 (dd, 1H,  $J$  = 4,6 Hz, 14,1 Hz), 4,25 (d, 1H,  $J$  = 14,1 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 535,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 532,9 [M-H]<sup>-</sup>.

20 Compuesto 29 de referencia

25 rac-(1R,2S,3S,3aR,8bS)-2-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol

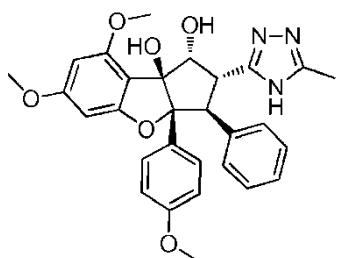


30 Sólido blanco, 1 mg (2%); obtenido a partir del compuesto rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida de la siguiente manera: A una solución de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida (50 mg, 0,102 mmoles) en agua (0,6 ml) se añade 2-Metil-isotiourea (9,15 mg, 0,102 mmoles) y después hidróxido sódico (6,09 mg, 0,152 mmoles) a 0°C. La mezcla se agita a 75°C durante 5h. Purificación del bruto por HPLC preparativa.

35 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,60 (bs, 2H), 4,95 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); HRMS: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> calc. 517,2082 encontrado 517,2060.

40 Compuesto 30 de referencia

45 rac-(1R,2S,3S,3aR,8bS)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-2-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol



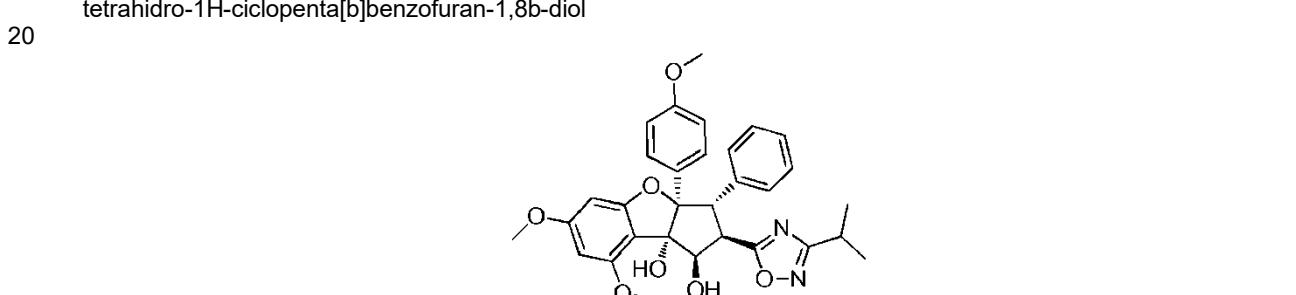
Sólido blanco, 59 mg (37%); obtenido a partir del compuesto rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida de la siguiente manera:

5 A una solución de sal de ácido clorhídrico de acetimidato de etilo (301 mg, 2,436 mmoles) en acetonitrilo (16 ml) se añade trietilamina (849  $\mu$ l, 6,09 mmoles) y después rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2carbohidrazida (600 mg, 1,218 mmoles). La mezcla se agita a 90°C durante 48 horas. Se concentra el medio de reacción y se purifica el residuo sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 98/2.

10 RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,19 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,00 (m, 5H), 6,65 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,91 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 14,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,32 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 516,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 513,9 [M-H]<sup>-</sup>.

15 Compuesto 31 de referencia

rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol



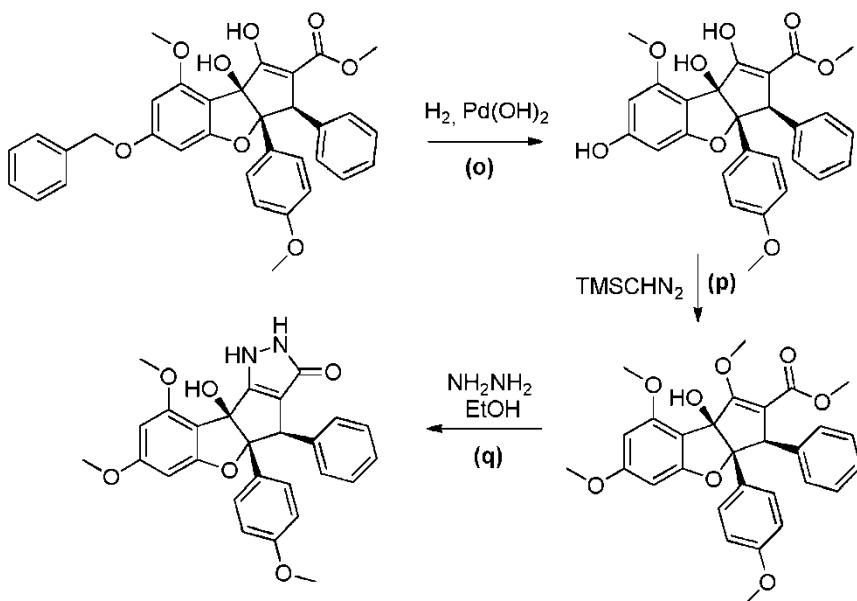
Sólido blanco, 6,4 mg (11%); obtenido a partir del compuesto 1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-

25 2,3,3a,8b-tetrahidro-1Hciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR, 8bS)-metilo de la siguiente manera: En un matraz y bajo nitrógeno, se introduce 1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1Hciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-metilo (50 mg, 0,102 mmoles) en 0,5 ml de tolueno. El medio es límpido. Se añade, a temperatura ambiente, (Z)-N'-hidroxisobutirimidamida (11,41 mg, 0,112 mmoles) y después K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,43 mg, 0,112 mmoles). Se agita a reflujo. Despues de 4h, se forma muy poco producto. Se calienta a reflujo durante 18 horas. Se diluye el medio con acetato de etilo y despues se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y despues se concentra. Se purifica el residuo sobre sílice utilizando como eluyente DCM/MeOH 95/5.

30 35 RMN  $^1$ H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,11 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,01 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 6,61 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 5,24 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 14,2 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,91 (hept., 1H, J = 6,9 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (ES+, m/z): 545,0 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 588,9 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

1.4. Compuestos con R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> formando un heterociclo

40 Los compuestos se pueden sintetizar según el esquema de reacción siguiente:



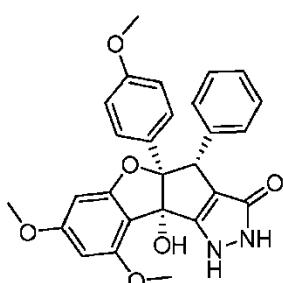
(o) Procedimiento de desprotección del fenol: Al (3R,3aR,8bS)-6-(benzyloxi)-1,8b-dihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-3a,8b-dihidro-3H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo (inter-1 descrito en: Journal of the American Chemical Society, 2009, 131, 1607-1616) (1g, 1,765 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) desgasificado con nitrógeno, se añade hidróxido de paladio. El medio se agita después bajo presión de hidrógeno (1 bar) durante 18h a temperatura ambiente. Se filtra el paladio sobre Célite® y se aclara con acetato de etilo y después una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 80/20 a 10/90. Se evapora el filtrado y el residuo obtenido (inter-2) se utiliza sin más purificación.

(p) Procedimiento de metilación del fenol: en un tubo de Heck de 100 ml se introduce el compuesto anteriormente obtenido (0,869 g, 1,824 mmoles), se añaden los disolventes ( $\text{MeOH}$  10 ml y tolueno 5 ml). Se añade gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano (2M en hexano), se tapona el frasco y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se recoge varias veces con diclorometano y acetonitrilo y después se evapora con el fin de obtener una espuma homogénea. Se purifica el residuo sobre un gel de sílice utilizando como eluyente DCM/AcOEt 100/0 a 80/20 para obtener (3R,3aR,8bS)-8b-hidroxi-1,6,8-trimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-3a,8b-dihidro-3H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo en forma de sólido blanco (inter-3, 540 mg, 58% sobre 2 etapas).

(q) Procedimiento de formación del ciclo pirazolona: en un frasco para microondas provisto de una barra imantada, se añaden el compuesto obtenido anteriormente (0,250 g, 0,496 mmoles), el etanol (4 ml) y después el monohidrato de hidrazina (2,070 ml, 27,3 mmoles). El frasco taponado se coloca en un aparato de microondas y el medio de reacción se somete a dos ciclos de calentamiento de 1 minuto a 180°C. Después de la evaporación en seco, se recoge el sólido con un mínimo de metanol, se filtra el sólido y se seca al vacío.

#### Compuesto 32 de referencia

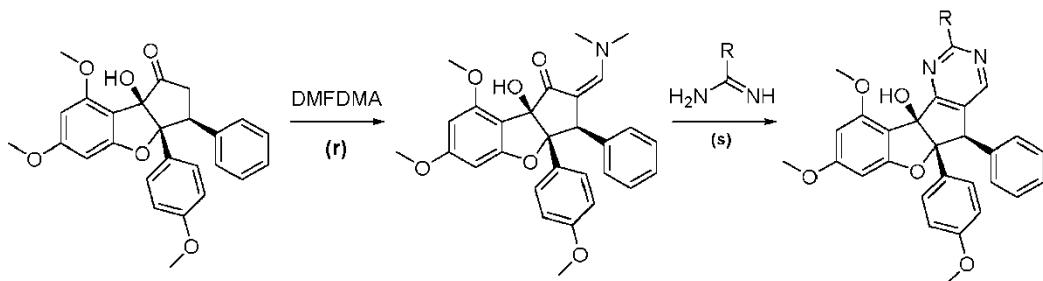
rac-(4R,4aR,9bS)-9b-hidroxi-7,9-dimetoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,2,4,4a-tetrahidrobenzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3(9bH)-ona



Sólido beige, 136 mg (58%); obtenido según el procedimiento descrito anteriormente.

5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 11,73 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,98 (m, 3H), 6,37 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,41 (bs, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,57 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 473,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos se pueden sintetizar también según el esquema de reacción siguiente:



10

(r) Procedimiento para la formación de la enamina: la rac-(3R,3aS,8bS)-8b-hidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona (Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(24), 7754-7755) y el dimetilformamido dimetilacetal (DMFDMA, 5 eq.) son agitados en DMF (0,5 M) a 60°C durante 5 horas. Se evapora el DMF al vacío y después se recoge el residuo, después se evapora tres veces con diclorometano para conducir a una espuma amarilla (acompañada de un subproducto de masa M - H<sub>2</sub>O).

15

20

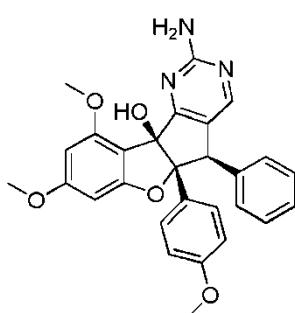
(s) Procedimiento para la adición de guanidinas: En un matraz, se introduce rac-(3R,3aR,8bR,Z)-2-((dimetilamino)metileno)-8b-hidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona obtenida anteriormente, el carbonato de potasio (3 eq.) y el clorhidrato de guanidina (2 eq.) así como etanol (0,2 M). Se agita magnéticamente a 60°C durante 18h. Se filtra el precipitado, y después se aclara con agua y después con éter etílico, finalmente se seca al vacío a 40°C. Cuando el producto no precipita, los disolventes se evaporan y el residuo se purifica sobre gel de sílice.

25

#### Compuesto 33 de referencia

30

rac-(5aR,10bS)-2-amino-8,10-dimetoxi-5a-(4-metoxifenil)-5-fenil-5a,10b-dihidro-5H-benzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-10b-ol



35

Sólido blanco, 549 mg (63%); obtenido a partir del compuesto rac-(3R,3aR,8bR,Z)-2-((dimetilamino)metileno)-8b-hidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona siguiendo el procedimiento de adición de guanidinas utilizando la guanidina.

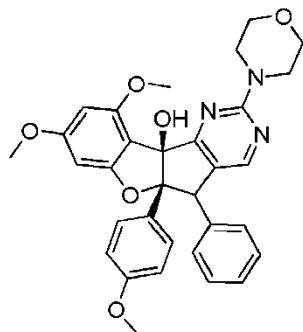
40

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,80 (s, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,83 (m, 4H), 6,74 (bs, 2H), 6,58 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 484,18 [M+H]<sup>+</sup>.

45

#### Compuesto 34 de referencia

rac-(5aR,10bS)-8,10-dimetoxi-5a-(4-metoxifenil)-2-morfolino-5-fenil-5a,10b-dihidro-5H-benzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-10b-ol

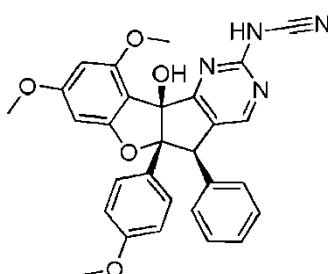


5 Sólido beige, 9 mg (15%); obtenido a partir del compuesto rac-(3R,3aR,8bR,Z)-2-((dimetilamino)metilen)-8b-hidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona siguiendo el procedimiento de adición de guanidinas utilizando la morfolina-4-carboximidamida.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,97 (s, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,82 (d, 2H,  $J$  = 8,5 Hz), 6,56 (d, 2H,  $J$  = 8,5 Hz), 6,41 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 554,07 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Compuesto 35 de referencia

rac-N-((5R,5aR,10bS)-10b-hidroxi-8,10-dimetoxi-5a-(4-metoxifenil)-5-fenil-5a,10b-dihidro-5H-benzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-2-il)cianamida

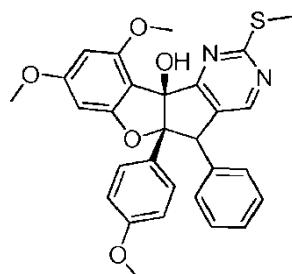


20 Sólido blanco, 24 mg (46%); obtenido a partir del compuesto rac-(3R,3aR,8bR,Z)-2-((dimetilamino)metilen)-8b-hidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona siguiendo el procedimiento de adición de guanidinas utilizando la ciano-guanidina.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,70 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,83 (m, 4H), 6,55 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,60 (bs, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 508,96 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Compuesto 36 de referencia

rac-(5aR,10bS)-8,10-dimetoxi-5a-(4-metoxifenil)-2-(metiltio)-5-fenil-5a,10b-dihidro-5H-benzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-10b-ol

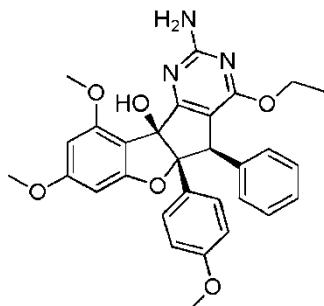


35 Sólido beige, 18 mg (28%); obtenido a partir del compuesto rac-(3R,3aR,8bR,Z)-2-((dimetilamino)metilen)-8b-hidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona siguiendo el procedimiento de adición de guanidinas utilizando el carbamimidotioato de metilo.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 8,21 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,79 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,58 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,44 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 514,90 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Compuesto 37 de referencia

rac-(5R,5aR,10bS)-2-amino-4-ethoxy-8,10-dimethoxy-5a-(4-methoxyphenyl)-5-fenil-5a,10b-dihidro-5H-benzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-d]pirimidin-10b-ol



10

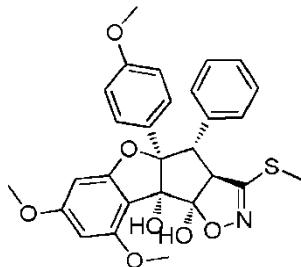
Sólido amarillo pálido, 6 mg (7%); obtenido a partir de rac-(3R,3aR,8bR)-2-(bis(metiltio)methilen)-6,8-dimethoxy-3a-(4-methoxyphenyl)-3-fenil-8b((trimetilsilil)oxi)-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona (descrito en el Journal of Organic Chemistry, 1989, 54(1), 77-83) siguiendo el procedimiento de adición de guanidinas utilizando la guanidina.

15

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,02 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,55 (m, 2H), 6,26 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 6,05 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 5,42 (bs, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,26 (qd, 1H,  $J = 7,0$  Hz; 10,6 Hz), 4,14 (qd, 1H,  $J = 7,0$  Hz; 10,6 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,02 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); LCMS (ES+, m/z): 528,24 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Compuesto 38 de referencia



25

Sólido amarillo pálido, 15 mg (90%); obtenido a partir de rac-(3R,3aR,8bR)-2-(bis(metiltio)methilen)-6,8-dimethoxy-3a-(4-methoxyphenyl)-3-fenil-8b((trimetilsilil)oxi)-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona (descrito en el Journal of Organic Chemistry, 1989, 54(1), 77-83) de la siguiente manera: En un matraz, se mezcla el hidrocloruro de hidroxilamina (11,41 mg, 0,164 mmoles) y la trietilamina (22,83  $\mu$ l, 0,164 mmoles) en etanol (0,5 ml), se deja actuar a 50°C durante 15 min, después se añade la rac-(3R,3aR,8bR)-2-(bis(metiltio)methilen)-6,8-dimethoxy-3a-(4-methoxyphenyl)-3-fenil-8b((trimetilsilil)oxi)-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona (20 mg, 0,033 mmoles), se agita a 65°C durante 24 horas. Se añade agua y acetato de etilo, se extrae 2 veces con acetato de etilo, se lava una vez por H<sub>2</sub>O/NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se evapora. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10.

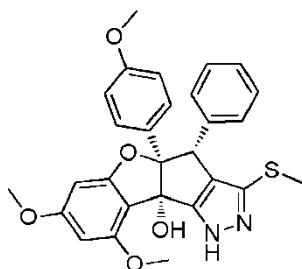
30

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,09 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,05 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 6,66 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,17 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 6,08 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 5,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz), 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz), 2,35 (s, 1H), 2,24 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 504,0 [M-OH]<sup>+</sup>; LCMS (ES-, m/z): 520,0 [M-H]<sup>-</sup>.

35

Compuesto 39 de referencia

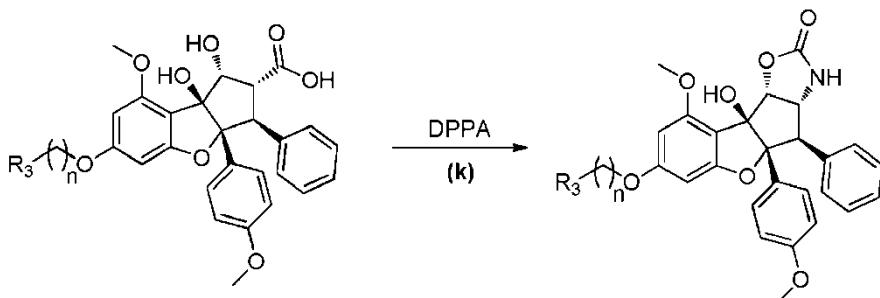
rac-(4R,4aR,9bS)-7,9-dimethoxy-4a-(4-methoxyphenyl)-3-(metiltio)-4-fenil-1,4,4a,9b-tetrahidrobenzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-9b-ol



Sólido amarillo pálido, 8,8 mg (53%); obtenido a partir de rac-(3R,3aR,8bR)-2-(bis(metiltio)metilen)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-8b((trimetilsilil)oxi)-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-ona (descrito en el Journal of Organic Chemistry, 1989, 54(1), 77-83) de la siguiente manera: En un matraz, se mezcla rac-(3R,3aR,8bR)-2-(bis(metiltio)metilen)-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-8b((trimetilsilil)oxi)-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta [b]benzofuran-1-ona (20 mg, 0,033 mmoles) en etanol (0,5 ml) después se añade el monohidrato de hidrazina (17  $\mu$ l, 0,164 mmoles), se calienta a 50°C durante 24h. Se añade agua y acetato de etilo, se extrae 2 veces con acetato de etilo, se lava una vez con  $H_2O/NaCl$ , se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y después se evapora. Se purifica el residuo sobre gel de sílice utilizando como eluyente Ciclohexano/AcOEt 40/60 y después 20/80.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,01 (m, 7H), 6,50 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 6,22 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 5,99 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 4,49 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 500,9 [ $M+H]^+$ ; LCMS (ES-, m/z): 502,9 [ $M-H]$ ].

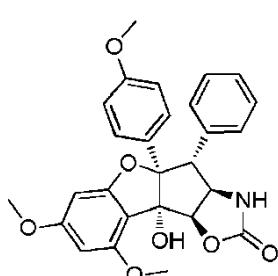
Los compuestos se pueden sintetizar según el esquema de reacción siguiente:



(k) Procedimiento para la reorganización de Curtius: descrito anteriormente para el Ejemplo con  $R_3 = H$  y  $n = 1$ .

#### Compuesto 40 de referencia

rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-7,9-dimetoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona

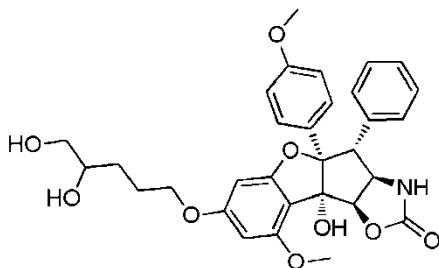


Sólido blanco, 93 mg (47%); obtenido a partir del compuesto ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico siguiendo el procedimiento de reorganización de Curtius.

RMN  $^1H$  ( $DMSO-D_6$ , 400MHz,  $\delta$ , ppm): 8,15 (s, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,01 (d, 2H  $J = 8,5$  Hz), 6,9 (m, 2H), 6,70 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,34 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz), 6,22 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz), 5,37 (s, 1H), 5,32 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 4,79 (dd, 1H,  $J = 8,7$  Hz; 10,5 Hz), 3,79 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,36 (d, 1H,  $J = 10,5$  Hz); LCMS (ES+, m/z): 457,88 [ $M-OH]^+$ ; LCMS (ES-, m/z): 473,92 [ $M-H]$ ], 519,92 [ $M+HCOO^-$ ].

Compuesto 41 de referencia

rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-7-((4,5-dihidroxipentil)oxi)-9b-hidroxi-9-metoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona

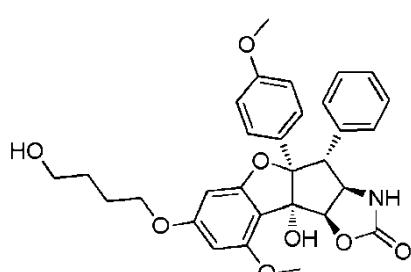


Sólido blanco, 41 mg (77%): obtenido a partir de (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo siguiendo los procedimientos de sustitución del fenol con pent-4-en-1-ol, de saponificación, de reorganización de Curtius, y después de dihidroxilación.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,14 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,115 (m, 1H, J = 1,9 Hz), 5,56 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,04 (s, 1H), 4,66 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 10,8 Hz), 4,03 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, 10,8 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 10,8 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,66 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 563,99 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto 42 de referencia

rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-7-(4-hidroxibutoxi)-9-metoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona

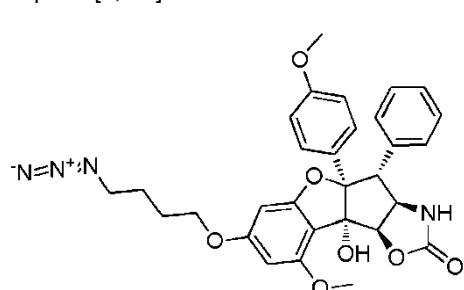


Sólido blanco, 249 mg (98%): obtenido a partir del compuesto 41 siguiendo el procedimiento de escisión oxidativa seguido del procedimiento de reducción del aldehído.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ, ppm): 7,14 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,05 (s, 1H), 4,65 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 10,8 Hz), 4,03 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,74 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,63 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 534,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto 43 de referencia

rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-7-(4-azidobutoxi)-9b-hidroxi-9-metoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona

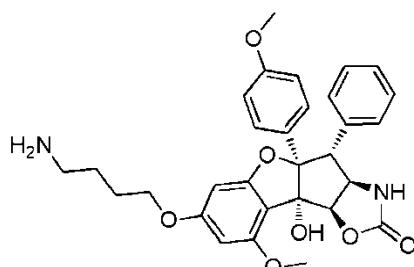


Sólido beige, 104 mg (39%); obtenido a partir del compuesto 42 siguiendo el procedimiento de síntesis de la azida a partir del alcohol.

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,14 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,20 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,15 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,56 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 5,00 (s, 1H), 4,66 (dd, 1H,  $J$  = 8,3 Hz, 10,8 Hz), 4,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,40 (t, 1H,  $J$  = 6,7 Hz), 2,01 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H); LCMS (ES-, m/z): 556,84 [M-H] $^-$ .

#### Compuesto 44

10 rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-7-(4-aminobutoxi)-9b-hidroxi-9-metoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona

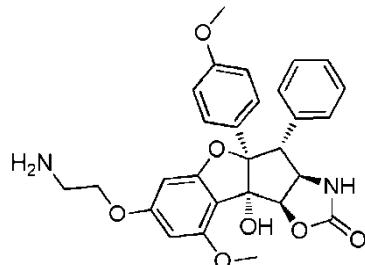


15 Sólido beige, 26 mg (54%); obtenido a partir del compuesto 43 siguiendo el procedimiento de reducción de la azida.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400MHz,  $\delta$ , ppm): 8,15 (s, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,33 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,18 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,36 (s, 1H), 5,32 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 4,78 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 10,4 Hz), 4,03 (t, 1H,  $J$  = 6,4 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,85 (t, 1H,  $J$  = 7,3 Hz), 1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 533,01 [M+H] $^+$ .

#### Compuesto 45

25 rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-7-(2-aminoetoxi)-9b-hidroxi-9-metoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-ona



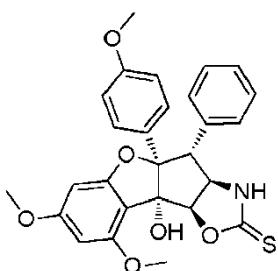
30 Sólido blanco, 332 mg (63%); obtenido a partir del compuesto (1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,6,8b-trihidroxi-8-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3, 3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxilato de rac-metilo siguiendo los procedimientos de sustitución del fenol, de saponificación y de reorganización de Curtius. Finalmente, los procedimientos de dihidroxilación, escisión oxidativa, reducción del alcohol, transformación en azida y después reducción de la azida han llevado al producto deseado.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400MHz,  $\delta$ , ppm): 8,14 (s, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,32 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 6,21 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 5,37 (bs, 1H), 5,32 (d, 1H,  $J$  = 8,6 Hz), 4,78 (dd, 1H,  $J$  = 8,6 Hz, 10,8 Hz), 3,96 (t, 2H,  $J$  = 5,6 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,35 (d, 1H,  $J$  = 10,8 Hz), 2,88 (t, 2H,  $J$  = 5,6 Hz), 1,90 (bs, 2H); LCMS (ES+, m/z): 504,94 [M+H] $^+$ .

#### Compuesto 46 de referencia

40 rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-7,9-dimetoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-d]oxazol-2-tiona

45



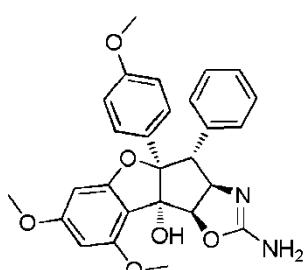
Sólido amarillo pálido, 54 mg (33%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: en un frasco, se introduce

rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (150 mg, 0,334 mmoles) en una solución 1M de carbonato de sodio (667  $\mu$ l, 0,667 mmoles), se añade CS<sub>2</sub> (30,2  $\mu$ l, 0,501 mmoles) y se calienta a 110°C durante 15 minutos. Se deja volver a temperatura ambiente. Se forma un precipitado, se filtra y se seca. El producto se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 10,45 (bs, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,99 (m, 4H), 6,69 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,64 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,39 (d, 1H, J = 10,9 Hz); LCMS (ES+, m/z): 491,88 [M+H]<sup>+</sup>

#### Compuesto 47 de referencia

rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-2-amino-7,9-dimetoxi-4a-(4-metoxifenil)-4-fenil-4,4a,9b,9c-tetrahidro-3aH-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-c]oxazol-9b-ol

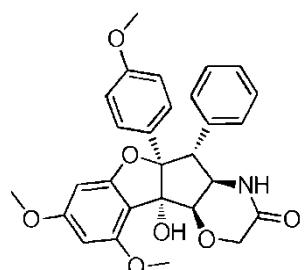


Sólido blanco, 12 mg (35%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: en una máquina de píldoras y bajo nitrógeno, se introduce rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (34 mg, 0,076 mmoles) en 1,0 ml de etanol, se añade, a temperatura ambiente, el bromuro de cianógeno (30,3  $\mu$ l, 0,091 mmoles) y después se agita durante 18 horas. Se concentra el medio de reacción, después se añade una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Un sólido permanece en suspensión. Éste se filtra y se aclara con agua y después se seca al vacío. El producto se purifica sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 95/5.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz,  $\delta$ , ppm): 7,05 (m, 7H), 6,69 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,75 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 3H); LCMS (ES+, m/z): 475,01 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Compuesto 48 de referencia

rac-(4aR,5R,5aR,10bS,10cR)-10b-hidroxi-8,10-dimetoxi-5a-(4-metoxifenil)-5-fenil-4,4a,5,5a,10b,10c-hexahidrobenzofuro[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b][1,4]oxazin-3(2H)-ona



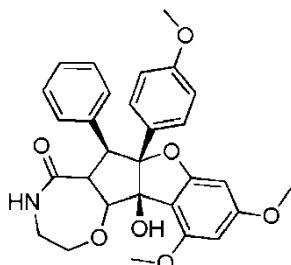
Sólido blanco, 1,7 mg (2%); obtenido a partir del compuesto 9 de la siguiente manera: en un frasco, se introduce rac-(1R,2R,3R,3aR,8bS)-2-amino-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-

ciclopenta[b]benzofuran-1,8b-diol (69 mg, 0,154 mmoles) en solución en THF (2,5 ml). Se enfriá a 0°C y se añade NaH a 60% en aceite (6,45 mg, 0,161 mmoles) y después 2-cloroacetato de metilo (18,32 mg, 0,169 mmoles). Se deja agitar a 0°C durante 3 horas y después a 30°C durante 3 horas. Se hidroliza mediante una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae 2 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan mediante una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y después mediante una solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 99/1.

LCMS (ES-, m/z): 488,1 [M-H]<sup>-</sup>.

10 Compuesto 49 de referencia

rac-(6R,6aS,11bR)-11b-hidroxi-9,11-dimetoxi-6a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3,4,6,6a,11b,11c-hexahidro-2H-benzofuro[3',2':3,4]ciclopenta[1,2-f][1,4]oxazepin-5(5aH)-ona



15

Espuma blanca, 6 mg (15%); obtenida a partir del compuesto ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico de la siguiente manera: en un frasco, se introduce ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 0,627 mmoles) en solución en el DCM (7 ml), se añade la di(1H-imidazol-1-il)metanona (122 mg, 0,752 mmol, CDI) y se deja agitar 18 horas a temperatura ambiente. Se añade agua y se deja decantar. Se recupera y se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. En un frasco, se introduce rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico 1H-imidazol-1-carboxílico anhídrido (100 mg, 0,175 mmoles) en THF (2 ml). Se añade la sal de ácido clorhídrico de 2-cloroetanamina (60,8 mg, 0,524 mmoles) y DIEA (183 µl, 1,048 mmoles) y se calienta a 50°C durante 6 horas. Se filtra el precipitado y después se concentra el filtrado, el residuo se utiliza tal cual.

30 En un frasco, se introduce rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-N-(2-cloroethyl)-1,8b-dihidroxi-6,8-dimetoxi-3a-(4-metoxifenil)-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (45 mg, 0,083 mmoles) en THF (1 ml). Se enfriá a 0°C y se añade NaH (4,00 mg, 0,100 mmoles). Se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calienta a 50°C durante 2 horas. Se añade agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentran. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH 97,5/2,5.

35

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz, δ, ppm): 6,99 (m, 5H), 6,88 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 6,58 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,76 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,81 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,59 (m, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 4,06 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (m, 2H); LCMS (ES+, m/z): 504,30 [M+H]<sup>+</sup>.

40

2- Actividad biológica de los compuestos según la invención

2.1. Actividad anti-proliferativa de los compuestos según la invención (IC<sub>50</sub> en M)

45 Cultivo de las líneas y medición de viabilidad celular:

La línea HCT116 (ATCC, CCL-247) procedente de un cáncer de colon se cultivó en el medio MEM (Minimum Essential Medium Eagle) suplementado con 2 mM de L-Glutamina (Sigma, G7513), 5% de suero fetal de ternera (Sigma, F7524) y antibióticos (Sigma, A59-55). El protocolo de determinación de la actividad citotóxica consiste en inocular unas células sobre unas placas de 96 pocillos (Perkin Elmer, 6005668) según una densidad de 1500 células por pocillo. Después de 24h de incubación, el compuesto a ensayar se aplica en cada pocillo, utilizando una serie de diluciones en cascada en el disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma, D8418), y esto a partir de soluciones madre a 10 mM en DMSO al 100%. Cada una de las diluciones se ha añadido sobre las células 24 horas después de su inoculación. En estas condiciones, la concentración final en disolvente es de 0,1% DMSO. Una lectura de la proliferación celular se ha realizado 72 horas después de la adición de los productos con el kit ATPLite™ (Perkin Elmer, 6016947) y según las recomendaciones del fabricante. El análisis de los resultados de proliferación se realizaron comparándolos con unas condiciones en las que sólo el disolvente vehículo (medio de

cultivo 0,1% DMSO) se ha añadido sobre las células. Las curvas de dosis-respuestas se analizaron con la ayuda del programa Prism 4,03 (GraphPad Software Inc.), o mediante un método analítico equivalente, con el fin de determinar la concentración de cada compuesto que permite inhibir el 50% de la proliferación celular ( $EC_{50}$ ).

- 5 A título de ejemplo, las propiedades citotóxicas de algunos compuestos de la invención evaluados sobre la línea HCT116 (línea celular humana de cáncer de colon) se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Valor de  $EC_{50}$  de los compuestos según la invención y del silvestrol. Los valores de  $EC_{50}$  son expresados en unidades de concentración (mol/l).

Producto	HCT116 ( $EC_{50}$ )
silvestrol	2,46E-09
47*	1,10E-09
50*	1,22E-09
42*	2,16E-09
40*	2,52E-09
46*	2,59E-09
8*	2,61E-09
15*	3,83E-09
2*	4,03E-09
41*	4,20E-09
52*	4,90E-09

\* compuestos de referencia

## 2.2. Actividad anti-tumoral de los compuestos según la invención

15 Los xenoinjertos se establecieron a partir de las células del cáncer de mama MDA-MD-231 (ATCC: HTB-26) en ratones SCID (Harlan, UK) por vía subcutánea. Los animales se trajeron y cuidaron conforme a la Guía para los cuidados y la utilización de los animales de laboratorio (Conseil nacional de recherches, 1996) y de la directiva europea CEE/ 86/609, bajo la supervisión de un personal experto y autorizado para realizar unos estudios experimentales con animales de laboratorio.

20 Todos los experimentos se llevaron a cabo con el respeto de la reglamentaciones francesas y locales (Direction des Services Vétérinaires, Haute-Garonne, Toulouse) según las directivas de un comité de ética, fundadas sobre las líneas directivas UKCCCR para el bienestar de los animales con fines experimentales en cancerología experimental, como se ha indicado anteriormente. La implantación de los fragmentos de tumores humanos MDA-MB-231 se efectúa por vía sub-cutánea a nivel del costado de los ratones SCID con trocar y para el estudio del crecimiento tumoral, se deja a los tumores alcanzar un volumen medio de 70-130 mm<sup>3</sup> antes de empezar los estudios.

25 Despues de la randomización en las jaulas de tratamiento, los inhibidores se administraron por vía intravenosa siguiendo un esquema de tratamiento q1d5x3 (5 inyecciones por semana durante tres semanas). Los ratones se supervisaron y pesaron diariamente. Los tumores se midieron con pie de rey y los volúmenes de los tumores (mm<sup>3</sup>) se estimaron mediante la fórmula siguiente: volumen = 0,5 (longitud × ancho<sup>2</sup>). Cada grupo experimental contiene 5 individuos. La eficacia del tratamiento se ha evaluado por el análisis de la medición del volumen medio de los tumores tratados con respecto al volumen medio de los tumores tratados por el vehículo (control). El criterio de evaluación T/C corresponde a: [(volumen medio del grupo tratado, T/volumen medio del grupo control, C) x 100].

30 Esta relación T/C se expresa en porcentaje. El valor óptimo de T/C corresponde a la relación que refleja la inhibición de crecimiento máxima obtenida durante el estudio. Las ganancias o pérdidas de peso máximos, expresados en porcentaje del peso inicial de los animales, así como el porcentaje de fallecimiento relacionado con la droga (es decir el porcentaje de los animales tratados que han muerto antes del control) se utilizaron para proporcionar una evaluación de la toxicidad de los compuestos. En acuerdo con el criterio del NCI (Nacional Cancer Institute), una dosis se considera como tóxica si induce a una pérdida de peso superior al -20% con respecto al peso inicial del ratón o si índice más del 20% de fallecimiento (Corbett *et al.* J Exp Ther Oncol 1996, 1:95-108). Los resultados obtenidos se detallan en la tabla 2.

40 Tabla 2. Actividad anti-tumoral de los compuestos según la invención y del silvestrol

Compuesto	MDA-MB-231				
	Esquema de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Muerte (%)	T/C opt. (%)	Actividad
Silvestrol	q1d5 x3	1,4	100		Tóxica
		1	100		Tóxica
		0,7	40	63	Tóxica
		0,5	0		Sin actividad
		0,2	0	83	Sin actividad

Compuesto	MDA-MB-231				
	Esquema de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Muerte (%)	T/C opt. (%)	Actividad
2*	q1d5 x3	0,2	0	37	Activa
24	q1d5 x3	2,8	0	25	Activa
30	q1d5 x3	0,7	0	15	Activa
46*	q1d5 x3	1,4	0	39	Activa
19	q1d5 x3	1,3	0	26	Activa
18	q1d5 x3	3,5 2,5	0 0	6 40	Activa Activa
21	q1d5 x3	1	0	22	Activa
22	q1d5 x3	1,4	0	21	Activa

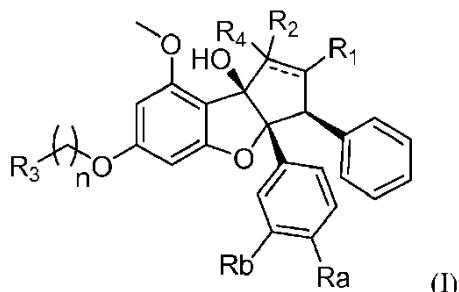
\* compuestos de referencia

El silvestrol es altamente tóxico a partir de una dosis de 0,7 mg/kg. Por debajo de esta dosis, el silvestrol no presenta ninguna actividad anti-tumoral. Los compuestos según la invención son, por el contrario, activos a bajas dosis a las que inducen a una disminución significativa del tamaño de los tumores. No se constata ninguna toxicidad durante la administración de los compuestos según la invención.

5

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:



5

en forma de uno de sus enantiómeros o de una mezcla de sus enantiómeros tal como una mezcla racémica,

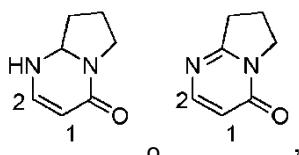
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de éste,

10

en la que:

- —— representa un enlace simple,
- 15 - n representa un número entero comprendido entre 1 y 10,
- R<sub>1</sub> representa CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o CONH<sub>2</sub>,
- R<sub>2</sub> representa OH, o
- 20 - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un heterociclo eventualmente sustituido, seleccionado preferentemente de entre los ciclos pirimidina, pirazol, pirazolona, oxazolina, isoxazolina, oxazalanona, oxazalantiona, morfolinona y oxazepan, eventualmente sustituidos, no pudiendo ser el heterociclo eventualmente sustituido:

25



30

designando el carbono 1 el átomo de carbono que lleva el grupo R<sub>1</sub> y designando el carbono 2 el átomo de carbono que lleva el grupo R<sub>2</sub>,

35

- R<sub>3</sub> representa NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>,
- R<sub>4</sub> representa H,
- 35 - R<sub>10</sub> y R<sub>26</sub> a R<sub>27</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, estando dicho grupo eventualmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sub>35</sub>, y NR<sub>36</sub>R<sub>37</sub>, o

40

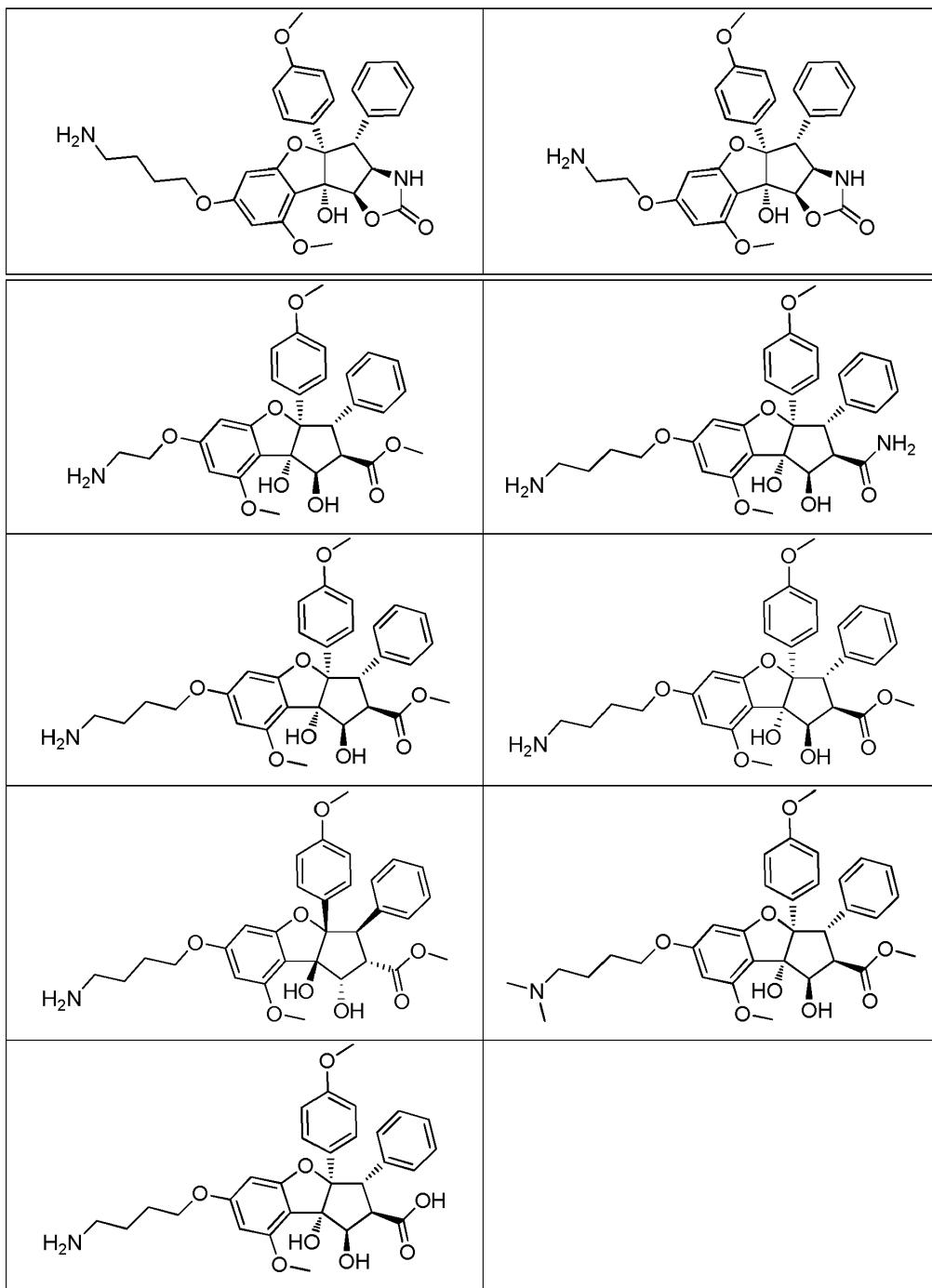
- R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo nitrogenado eventualmente sustituido,
- R<sub>35</sub> a R<sub>37</sub> representan, independientemente unos de otros, H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

45

- Ra representa un átomo de halógeno como por ejemplo Br o Cl, CN o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como metoxi, y
- Rb representa H o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como metoxi, o
- Ra y Rb forman juntos una cadena -OCH<sub>2</sub>O-.

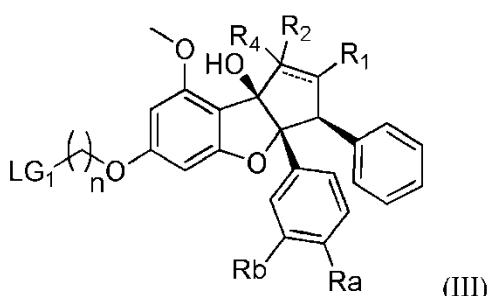
50

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que n está comprendido entre 1 y 4.
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que R<sub>10</sub> representa H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 5 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están situados por el mismo lado del núcleo del ciclopentano al que están unidos, y preferentemente por el lado opuesto a los grupos OH, fenilo y *m*-Rb-*p*-Ra-fenilo unidos también a este núcleo ciclopentano.
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que se selecciona de entre los compuestos siguientes, en forma de uno de sus enantiómeros o de una mezcla de sus enantiómeros tal como una mezcla racémica:

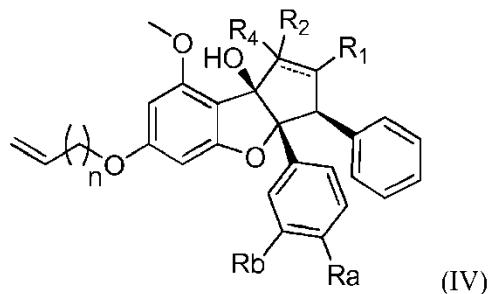


y sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamento.
- 5 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización en el tratamiento del cáncer.
8. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual  $R_3 = NH_2$  que comprende la reducción de la función azida de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = N_3$ .
- 15 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = N_3$ , se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (III) siguiente:



- para el cual  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  son tales como se definen en la reivindicación 1 y  $LG_1$  representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o una función hidroxilo activada,
- 20 con una azida de fórmula  $MN_3$ , representando  $M$  un metal alcalino o un grupo  $SiRR'R''$ , con  $R$ ,  $R'$  y  $R''$  representando cada uno, independientemente unos de otros, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o arilo,
  - 25 11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para el cual  $R_3 = NR_{26}R_{27}$  y por lo menos uno de entre  $R_{26}$  y  $R_{27}$  no representa un átomo de hidrógeno, que comprende la sustitución de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = NH_2$ .
  - 30 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = NH_2$  se prepara según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10.
  - 35 13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la aminación reductora de la función aldehído de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHO$  en presencia de una amina de fórmula  $HNR_{26}R_{27}$ .
  - 40 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHO$  se prepara por corte oxidante del grupo  $CHOCH_2OH$  de un compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHOCH_2OH$ .
  15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) para el cual  $R_3 = CHOCH_2OH$  se prepara por reacción de dihidroxilación de la función vinilo de un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



- 45 para el cual  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  son tales como se definen en la reivindicación 1.