Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 06-8246

54. TÍTULO "COMPUESTOS QUIMICOS" → ?

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 59/00, A61K31/015, 31/351, 31/382, A6

71 SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

22. BOGOTÁ,D.C. 30 ENE 2006 T.P 53.215

(FORMA P 10)

S.S.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0000046 - 0000000 Folios: 110
Fecha (AMD): 2006-01-30 16:08:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2006

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.** Dirección One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio Filadelfia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América Lugar de Constitución Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América. Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho com	**IDENTIFICACION** C C. ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección. Calle 72 No 5-83 Piso 5o Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail. jllcco@lloredacamacho com	C.C ☒ NIT ☐ C.E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690 713 TP 53 215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre BRITTON, Jonathan, E ; FANG, Jing, HEYER, Dennis; MILLER, Aaron, Bayne, NAVAS, Frank, III; SMALLEY, Terrence, Lee, Jr , ZUERCHER, William, J y KALAMREDDY, Subba, Reddy Dirección GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)
Solicitud Internacional No PCT/US2004/024308 Fecha 27 07.2004
Publicación Internacional No WO2005/012220 A2 Fecha 10 02 2005

(6) Título (54) "COMPUESTOS QUIMICOS" Ver Folio # 376

(7) Clasificación Internacional (51) C07C 59/00; A61K31/015, 31/351, 31/382, A61P5/30

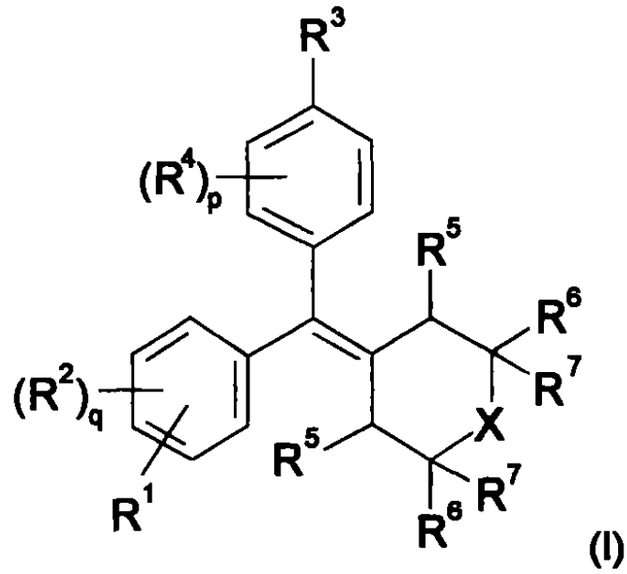
(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	28.07 2003	60/490,588

(9) Comprobante de Pago No. 06-3,971 **Fecha:** Enero 19 de 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Prelimi (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales las comunidades indígenas
- [x] Arte Final 12X12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Reporte de Búsqueda internacional con su Traducción, Publicación con su Traducción

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C 39 690.713 Usaquén T.P 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,971
FECHA : ENERO 19 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 118
Fecha (AMD): [illegible] 16:28:45
Tramite : 411 PCI-PATENT 378 FASE NACI 411 PATENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,892,200.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada **"SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION"**, corporación legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.

COMO NOTARIO ENCARGADO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
08 SET 2004
NOTARIO (E)

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra

06 SET 2004

SCRIVENER NOTARIES

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2 Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par

3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6 the/le **26 August 2004**

by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

08 SET 2004

PABLO MENDEZ BASTIDAS
NOTARIO (E)

Number/sous No **G499867**

10 Signature M Monaghan

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents

Los abajo firmados, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América

con domicilio en **One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 6o , nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los tramites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley, recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America

domiciled at **One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, United States of America**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end, to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

08 SEP 2004

LUIS MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

6

TRADUCCION OFICIAL No 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español

Notarización del documento es español
Hay un sello rojo sobre una cinta verde

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE ME FUERON A LA VISTA
08 SET 2004
NOTARIO (E)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1 País Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2 ha sido firmado por Martin E Buchner
3 actuando como Notario Público
4 lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

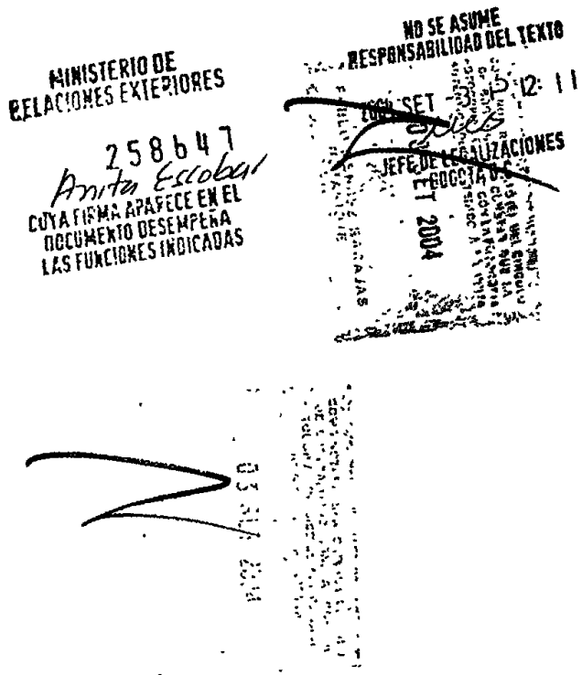
CERTIFICADO

5 en Londres 6 el 26 de agosto de 2004
7 por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8 Número G499867
9 Sello/Estampilla 10 Firma: (ilegible)
Sello de la Oficina de Asuntos M Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
258647
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
SET
12: 11
JEFE DE LEGALIZACIONES
2004

Exteriores y del Commonwealth Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos ·

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogota, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 SET 2004

08 SET 2004

RETIRO FOLIO 9 PARA PUBLICACIÓN
RETIRO FOLIOS 10 Y 11 PARA TARJETERO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A

8

Item		Expediente No 06008246	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

Contiene 1 figura

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificacion o Transmisión del Reporte de Busqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) asi como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
PR60351WO		
Solicitud internacional No	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/US2004/024308	27/07/2004	28/07/2003

Solicitante

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Segun el Articulo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de __7__ hojas

☒ Tambien está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte

1 **Bases del reporte**

a Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo segun la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo segun la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b))

b ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver casilla I

2 ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II)

3 ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III)

4 **Respecto al título,**

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así

COMPUESTOS DE CICLOALQUILIDENO COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ESTROGENO

5 **Respecto al resumen,**

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), segun aparece en el Recuadro IV El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6 **Respecto a los dibujos,**

a la figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No _____

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura

☐ como lo sugirio la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b ☐ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No
PCT/US2004/024308

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación de Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones·

1. ☒ Reivindicaciones Nos 27
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 36-38 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición

2 ☒ Reivindicaciones Nos : 27

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente.
ver SIGUIENTE INFORMACIÓN hoja PCT/ISA/210

3 ☐ Reivindicaciones No :
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos ·

4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

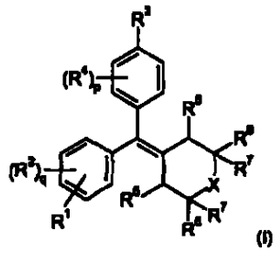
☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/024308

Item IV Texto del Resumen (continuación item 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con una variedad de usos terapéuticos, más particularmente nuevos compuestos de alquilideno cíclico substituido que son particularmente útiles para modulación receptiva del receptor de estrógeno.



(I)

incluyendo sales, solvatos y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

en donde

R^1 es OH;

cada uno de R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de OH, alquilo, o halógeno,

cada uno de p y q se seleccionan independientemente de 0, 1, o 2;

R^3 es $-(Y)_z-R^6$,

z es 0 o 1,

Y es $-C\equiv C-$ o $-CR^e = CR^f-$;

X es $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0, 1, 2, o 3, $-C(R^9)_2-$, -O-, o -S-;

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/024308

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07C59/72 C07C235/34 C07D207/333 C07D335/02 C07D211/60
C07D309/22 C07C233/25 C07C43/295 C07F9/142 C07C317/22
A61K31/192 A61K31/165 A61K31/40 A61K31/382 A61K31/44

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)
IPC7 C07C C07D C07F

Documentación buscada fuera de documentacion mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN, Dato WPI,

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	MUTHYALA ET AL. "Los núcleos bicíclicos puenteados que contienen un motivo 1,1-diarileno son ligandos de alta afinidad selectivos del subtipo para el receptor de estrógeno" J MED CHEM, vol 46, 4 de febrero de 2003 (2003-02-04), páginas 1589-1602, XP002313260 ver tabla 1 esp. compuesto 9	1-24, 28-38

—/—

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

° Categorías especiales de documentos citados

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentacion internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la tecnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la busqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
13 de enero de 2005	27/01/2005
Nombre y direccion de correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Goetz, G

15

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/024308

C (Continuacion) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria *	Citacion de documento, con indicacion, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	DATABASE CA 'enlínea' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, GILBERT, JACQUES ET AL "Inhibición de prostaglandina sintasa mediante derivados de di- y trifeniletileno un estudio de estructura-actividad" XP002313261 reseñado de STN Database acceso no 98 154902 ver RN 84836-29-3 resumen & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 26(5), 693-9 CODEN JMCMAR, ISSN 0022-2623, 1983, ----------	1-24, 28-32
X	DATABASE CA 'enlínea' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, JENDRALLA, H ET AL "Síntesis y actividad biológica de inhibidores de reductasa HMG-CoA nuevos 3 Lactonas de los ácidos 6-fenoxi-3,5-dihidroxihexanóico" XP002313262 reseñado de STN Database acceso no 115 183017 ver RN 136007-91-5 resumen & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 34 (10), 2962-83 CODEN JMCMAR, ISSN 0022-2623, 1991, ------	1-24, 28-32
X	US 3 287 397 A (ALFRED WAHLSTAM HANS ERIK ET AL) 22 de noviembre de 1966 (1966-11-22) ejemplos 3,9,12	1-24, 28-32

16

Información continuada de PCT/ISA/210

Continuación de la casilla II 1

Aunque las reivindicaciones 36-38 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición

---

Continuación de la Casilla II 2
reivindicaciones Nos 27

ver Regla 6 2 a)
Se atrae la atención del solicitante al hecho de que no es necesario que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional sean el sujeto de un examen preliminar internacional (Regla 66 1(e) PCT) Se le notifica al solicitante que la política de la EPO al actuar como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar en asuntos que no se han buscado Este es el caso prescindiendo de si las reivindicaciones han sido enmendadas siguiendo el recibo del reporte o durante algún proceso de Capítulo II Si la reivindicación procede a la fase regional ante la EPO, se le recomienda al solicitante que puede llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver los Lineamientos de la EPO C-VI, 8 5), si los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2) se superan

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/024308

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3287397 A	22-11-1966	GB 971908 A	07-10-1964
		CH 470331 A	31-03-1969
		CH 466266 A	15-12-1968
		DK 125082 B	27-12-1972
		FI 40164 B	31-07-1968
		SE 307784 B	20-01-1969

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below
PR60351WO		
International application No	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2004/024308	27/07/2004	28/07/2003
Applicant		
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18 A copy is being transmitted to the International Bureau

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report

1 **Basis of the report**

a With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

[ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23 1(b))

b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No I

2 [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box III)

4 With regard to the **title**,

[ ] the text is approved as submitted by the applicant.

[X] the text has been established by this Authority to read as follows

CYCLOALKYLIDENE COMPOUNDS AS MODULATORS OF ESTROGEN RECEPTOR

5. With regard to the **abstract**,

[ ] the text is approved as submitted by the applicant.

[X] the text has been established, according to Rule 38 2(b) by this Authority as it appears in Box No IV The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the **drawings**,

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No _____

[ ] as suggested by the applicant.

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2004/024308

17

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

1 [X] Claims Nos 27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

Although claims 36 to 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2 [X] Claims Nos 27
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3 [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

1 [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims

2 [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee

3 [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos

4 [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos

Remark on Protest

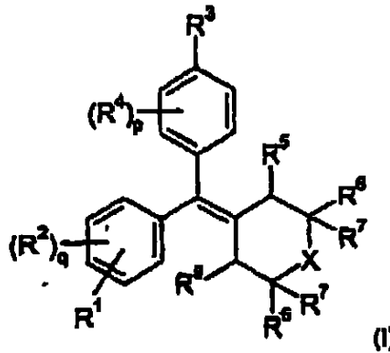
[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees

20

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to novel compounds with a variety of therapeutic uses, more particularly novel substituted cyclic alkylidene compounds that are particularly useful for selective estrogen receptor modulation.



(I)

including salts, solvates, and pharmacologically functional derivatives thereof

wherein

R^3 is OH;

each of R^2 and R^4 independently are selected from OH, alkyl, or halogen;

each of p and q independently are selected from 0, 1, or 2;

R^5 is $-(Y)_z-R^6$;

z is 0 or 1;

Y is $-C\equiv C-$ or $-CR^8=CR^9-$;

X is $-(CH_2)_n-$ where n is 0, 1, 2, or 3, $-C(R^6)_2-$, -O-, or -S-;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/US2004/024308

19

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C59/72 C07C235/34 C07D207/333 C07D335/02 C07D211/60
C07D309/22 C07C233/25 C07C43/295 C07F9/142 C07C317/22
A61K31/192 A61K31/165 A61K31/40 A61K31/382 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	MUTHYALA ET AL.. "Bridged Bicyclic Cores Containing a 1,1-Diarylene Motif Are High-Affinity Subtype-Selective Ligands for the Estrogen Receptor" J MED CHEM, vol. 46, 4 February 2003 (2003-02-04), pages 1589-1602, XP002313260 see table 1 esp. compound 9 -/--	1-24, 28-38

[X] Further documents are listed in the continuation of box C

[X] Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure use exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 January 2005	27/01/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340 2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Goetz, G

4

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

22

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GILBERT, JACQUES ET AL: "Inhibition of prostaglandin synthetase by di- and triphenylethylene derivatives. a structure-activity study" XP002313261 retrieved from STN Database accession no 98.154902 see RN 84836-29-3 abstract & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 26(5), 693-9 CODEN: JMCMAR; ISSN· 0022-2623, 1983,	1-24, 28-32
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JENDRALLA, H ET AL: "Synthesis and biological activity of new HMG-CoA reductase inhibitors. 3 Lactones of 6-phenoxy-3,5-dihydroxyhexanoic acids" XP002313262 retrieved from STN Database accession no 115·183017 see RN 136007-91-5 abstract & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 34(10), 2962-83 CODEN JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1991,	1-24, 28-32
X	US 3 287 397 A (ALFRED WAHLSTAM HANS ERIK ET AL) 22 November 1966 (1966-11-22) examples 3,9,12	1-24, 28-32

4

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 36 to 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 27

see Rule 6.2 a)

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3287397 A	22-11-1966	GB 971908 A	07-10-1964
		CH 470331 A	31-03-1969
		CH 466266 A	15-12-1968
		DK 125082 B	27-12-1972
		FI 40164 B	31-07-1968
		SE 307784 B	20-01-1969

(12)SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Febrero de 2005 (10 02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/012220 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7] C07C 59/00,

(21) Numero de Solicitud Internacional PCT/US2004/024308

(22) Fecha de Registro Internacional 27 de julio de 2004 (27 07 2004)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicacion Inglés

(30) Información de Prioridad
60/490,588 28 de julio de 2003 (28 07 2003) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto Estados Unidos) **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION** [US/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101 (US)

(72) Inventores, y

(75) Inventores/ solicitantes (para Estados Unidos solamente) **BRITTON, Jonathan, E** [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **FANG, Jing** [CN/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **HEYER, Dennis** [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **MILLER, Aaron, Bayne** [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **NAVAS, Frank, III** [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **SMALLEY, Terrence, Lee, Jr** [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **ZUERCHER, William, J** [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) **KALAMREDDY, Subba, Reddy** [IN/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US)

(74) Agentes **LEVY, David, J** et al, GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US)

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para toda clase de proteccion nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de proteccion regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado

-- sin reporte de Busqueda Internacional y para ser republicado al recibo de este

Para los codigos de dos letras y otras abreviaturas refierase a "Las Notas Guias sobre Codigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emision regular de la Gaceta PCT

(54) Título: COMPUESTOS QUIMICOS

(57) Resumen La presente invención se refiere a nuevos compuestos con una variedad de usos terapéuticos, más particularmente nuevos compuestos de alquilideno cíclico substituido que son particularmente útiles para modulación selectiva del receptor de estrógeno

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012220 A2

(51) International Patent Classification[7] C07C 59/00

(21) International Application Number
PCT/US2004/024308

(22) International Filing Date 27 July 2004 (27.07.2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data:
60/490,588 28 July 2003 (28.07.2003) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)* SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101 (US)

(72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)* BRITTON, Jonathan, E [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US), FANG, Jing [CN/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) HEYER, Dennis [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) MILLER, Aaron, Bayne [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) NAVAS, Frank, III [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) SMALLEY, Terrence, Lee, Jr [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) ZUERCHER, William, J. [US/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US) KALAMREDDY, Subba, Reddy [IN/US], GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US)

(74) Agents LEVY, David, J et al., GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US)

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)* AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)* ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published.
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title CHEMICAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds with a variety of therapeutic uses, more particularly novel substituted cyclic alkylidene compounds that are particularly useful for selective estrogen receptor modulation

WO 2005/012220 A2

25

COMPUESTOS QUÍMICOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con una variedad de usos terapéuticos, más particularmente nuevos compuestos de alquilideno cíclico substituido que son particularmente útiles para modulación selectiva de receptor de estrógeno

28

COMPUESTOS QUÍMICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con una variedad de usos terapéuticos, más particularmente nuevos compuestos de cicloalquilideno substituidos que son particularmente útiles para modulación selectiva del receptor de estrógeno

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los estrógenos son reguladores endocrinos bien conocidos en los procesos celulares incluidos en el desarrollo y mantenimiento del sistema reproductivo Los estrógenos también se ha mostrado que tienen efectos importantes en muchos tejidos no reproductivos tales como hueso, hígado, el sistema cardiovascular, y el sistema nervioso central La hipótesis más ampliamente aceptada de cómo los estrógenos ejercen sus efectos es por unión a un receptor de hormona de esteroide intracelular Después de que el receptor y el ligando unido se transfieren al núcleo de la célula, el complejo se une a sitios de reconocimiento en ADN, que permite la modulación de ciertos genes Adicionalmente, se está volviendo ahora aparente que los estrógenos pueden mediar sus efectos a través de cascada de señalización iniciada por membrana, aunque mucho de este trabajo es aún experimental Kousteni et al , Journal of Clinical Investigation, (2003), 111, 1651-1664, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza

Ciertas substancias han demostrado la habilidad de exhibir su actividad biológica en una manera "selectiva de tejido" En otras palabras, la selectividad de tejido permite la funcionalidad como agonistas de estrógeno en ciertos tejidos, mientras actúan como antagonistas de estrógeno en otros tejidos El término "moduladores selectivos del receptor de estrógeno" (SERMs) se ha dado a estas moléculas Ejemplos de SERMs incluyen tamoxifen, raloxifeno, lasofoxifeno, clomifeno, y nafoxidina La base molecular para esta actividad selectiva de tejido no se entiende completamente Sin limitarse a cualquier teoría particular, la habilidad del ligando para colocar el receptor de estrógeno en diferentes estados conformacionales y permitiendo diferentes capacidades en reclutar proteínas coactivadores y corepresoras, así como también otras proteínas importantes incluidas en la regulación transcripcional, se cree que juegan un papel Ver, McDonnell, D P , *The Molecular Pharmacology of SERMs*, Trends Endocrinol Metab 1999,301-311, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal descripción

Históricamente, se cree que los estrógenos manifiestan su actividad biológica a través de un solo receptor de estrógeno, ahora denominado receptor de estrógeno alfa (ERα) Sin embargo, más recientemente, existió el descubrimiento del segundo subtipo de receptor de estrógeno, denominado receptor de estrógeno beta (ERβ) Ver, Kuiper et al , WO 97/09348 y Kuiper et al , *Cloning of a Novel Estrogen Receptor Expressed in Rat Prostate and Ovary*, Proc Natl

Acad Sci U S A , 1996, pp 5925-5930, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal subtipo ERβ se expresa en humanos Ver, Mosselman et al , *ERß Identification and Characterization of a Novel Human Estrogen Receptor*, FEBR S Lett , 1996, pp 49-53, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal expresión El descubrimiento de este segundo subtipo de receptor de estrógeno incrementa significativamente la complejidad biológica de señalización de estrógeno y puede ser responsable de algunas de las acciones selectivas del tejido de los SERMs actualmente disponibles

Como se observa arriba, los estrógenos tienen efectos importantes en muchos tejidos no reproductivos De esta manera, la modulación de estrógeno se cree útil en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones asociadas con tales tejidos, incluyendo hueso, hígado, y el sistema nervioso central Por ejemplo, la osteoporosis se caracteriza por la pérdida neta de masa ósea por volumen unitario Tal pérdida ósea resulta en una falla del esqueleto para proporcionar soporte estructural adecuado para el cuerpo, creando así un riesgo incrementado de fractura Uno de los tipos más comunes de osteoporosis es osteoporosis postmenopáusica, que se asocia con pérdida ósea acelerada subsiguiente a cese de la menstruación y niveles declinantes de estrógeno endógeno en mujeres Existe una relación inversa entre las mediciones densitométricas de masa ósea y riesgo de fractura, para mujeres peri y postmenopáusicas en el proceso de rápida pérdida ósea debido a

niveles declinantes de estrógeno Ver, Slemenda, et al , *Predictors of Bone Mass in Perimenopausal Women, A Prospective Study of Clinical Data Using Photon Abr sorptiometry*, Ann Intern Med , 1990, pp 96-101 and Marshal, et al , *Meta-Analysis of How Well Measures of Bone Mineral Density Predict Occurrence of Osteoporotic Fractures*, Br Med J , 1996, pp 1254-1259, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia con respecto a tal relación Las mujeres mayores actualmente tienen un riesgo de fracturas durante su vida de aproximadamente el 75% Además existe un aproximado del 40% de riesgo de fractura de cadera para mujeres Caucásicas arriba de la edad de 50 en los Estados Unidos La carga económica de fracturas osteoporóticas es considerable debido a la necesidad de hospitalización Además, aunque la osteoporosis generalmente no se considera como una amenaza de vida, la mortalidad dentro de los 4 meses de la fractura de cadera actualmente es de aproximadamente 20 a 30% Las terapias actuales para osteoporosis postmenopáusica incluyen terapia de reemplazo de hormona o tratamiento con otros agentes antiresorptivos tales como bisfosfonatos o calcitonina De manera similar, SERMs han mostrado ser efectivos en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica (ver, Lindsay, R *Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis* In Osteoporosis 1988 Etiology, Diagnosis and Management Riggs BL (ed) I, Raven Press, New York, USA (1988) 333-358, Barzel US *Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis* a review *Am J Med* (1988) *85* 847-850, y Ettinger, B , Black, D M , et al ,

Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Raloxifene, JAMA, 1999, 282,637-645, cada una de las cuales se incorpora para referencia con respecto a tal enseñanza)

Como otro ejemplo, los efectos de estrógenos en tejido de mama, particularmente cáncer de mama, se han documentado bien Por ejemplo, un SERM previamente identificado, tamoxifen, disminuye el riesgo de cáncer de mama recurrente, cáncer de mama contralateral, y mortalidad así como también incrementa la velocidad de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama en múltiples etapas de la enfermedad Ver, Cosman, F , Lindsay, R *Selective Estrogen Receptor Modulators Clinical Spectrum*, Endocrine Rev , 1999, pp 418-434, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza El perfil de tamoxifen, sin embargo, no es ideal debido a las propiedades interactivas potenciales en tejidos reproductivos, tales como tejidos uterinos Existe un espacio para una terapia mejorada para el tratamiento de tales cánceres, principalmente un SERM sin propiedades de agonista en ningún tejido reproductivo

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte entre mujeres postmenopáusicas Hasta recientemente, la preponderancia de los datos sugirieron que la terapia de reemplazo de estrógeno en mujeres postmenopáusicas reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque algunos estudios no reportaron efecto benéfico en mortalidad total Ver, Barrett-Connor, E et al ,

The Potential of SERMs por Reducing the Risk of Coronary Heart Disease, Trends Endocrinol Metab , 1999, pp 320-325, incorporada en la presente para referencia El(los) mecanismo(s) por el(los) cual(es) los estrógenos se cree que ejercen sus efectos benéficos en el sistema cardiovascular no están completamente claros Los efectos de estrógeno potenciales en colesterol de suero y lipoproteínas, propiedades antioxidantes, proliferación del músculo liso vascular, e inhibición de acumulación de colesterol arterial se cree que juegan un papel Id Ver también, Cosman, F , Lindsay, R *Selective Estrogen Receptor Modulators Clinical Spectrum*, Endocrine Rev , 1999, pp 418-434, incorporada en la presente para referencia En vista de los reportes recientes de los estudios HERS II y WHI, sin embargo, la terapia de hormona combinada continua, principalmente, CEE + MPA [Estrógeno Equino Conjugado + Acetato de Progesterona de Medroxi], no confiere beneficio cardiovascular en mujeres menopáusicas Ver, Hulley S , Grady, D , Bush, T , et al , *Randomized trial of estrogen plus progestin por secondary prevention of coronary hear disease in postmenopausal women* Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group *J Am Med Assoc* (1998) 280 605-613 y Wassertheil-Smoller S , Hendrix, S L , Limacher, M , et al , por the WHI Investigators *Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women the Women's Health Initiative a randomized trial JAMA* (2003) 289,2673-2684, cada una incorporada para referencia con respecto a tal enseñanza) A que grado estos descubrimientos pueden extrapolarse

a SERMs es un asunto que permanece por determinarse

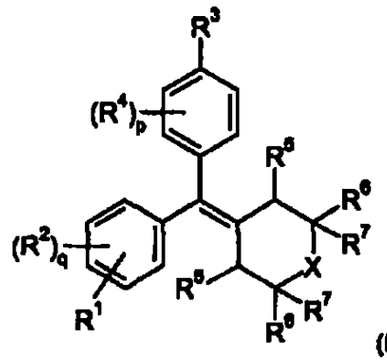
Otras alternativas terapéuticas incluyen terapia de reemplazo de estrógeno y/o terapia de reemplazo de hormona, que puede ser útil en el tratamiento de síntomas vasomotores, atrofia genitourinaria, depresión y diabetes Más del 75% de las mujeres experimentan síntomas vasomotores durante los años climactéricos Las señales clínicas, tales como síntomas vasomotores y atrofia genitourinaria, se abaten en el tratamiento con terapia de reemplazo de estrógeno Sagraves, R , J Clin Pharmacol (1995), 35 (9 Suppl) 2S-10S, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza Los datos preliminares sugieren que estradiol puede aliviar la depresión durante la perimenopausia y que la combinación de estrógenos e inhibidores de retoma de serotonina selectiva pueden aliviar la depresión durante el periodo postmenopáusico Soares, C N , Poitras, J R , and Prouty, J , *Drugs Aging,* (2003), 20 (2), 85-100, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza Además, la terapia de reemplazo de hormonas puede mejorar el control glicémico entre las mujeres con diabetes Palin, S L et al , *Diabetes Research and Clinical Practice*, (2001), 54,67- 77, Ferrara, A et al , *Diabetes Care*, (2001), 24 (7), 1144-1150), cada una incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza Sin embargo, existe una necesidad, de terapias mejoradas que presentan mejores perfiles de efecto secundario

Los presentes inventores descubrieron un nuevo grupo de compuestos de cicloalquilideno, que se unen a y modulan el receptor

de estrógeno alfa y el receptor de estrógeno beta Como SERMs, estos compuestos se cree que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal valvular o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, y el tratamiento y/o prevención de osteoporosis

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención incluye nuevos compuestos La presente invención incluye los compuestos de la fórmula (I)



(I)

incluyendo sales, solvatos y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

en donde

R^1 es OH,

cada uno de R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de OH, alquilo, o halógeno,

cada uno de p y q se seleccionan independientemente de 0, 1, o 2,

R^3 es $-(Y)_z-R^8$,

z es 0 o 1,

Y es -C≡C- o $-CR^e = CR^f-$,

X es $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0, 1, 2, o 3, $-C(R^g)_2-$, -O-, o -S-,

cada R^5 es H, o

ambos R^5s se combinan juntos para formar una cadena de alquileno de puente $-(CH_2)_m-$, en donde m es 2, 3, o 4, cuando cada R^6 y cada R^7 es H y X es $-(CH_2)_{m-2}-$,

cada uno de R^6 y R^7 se seleccionan de H o alquilo, o

X es $-(CH_2)_m-$, ambos R^6s son H, y ambos R^7s juntos se combinan para formar una cadena de alquileno de puente $-(CH_2)_m-$, en donde cada m es el mismo y es como se define, o X es $-(CH_2)_m-$, ambos R^7s son H, y ambos R^6s se combinan juntos para formar una cadena de alquileno de puente $-(CH_2)_m-$, en donde cada m es el mismo y es como se define,

cuando z es 0, entonces R^8 es alquilo, halógeno, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, ciano, $-O(R^h)_tCN$, $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, $-O(R^h)_tCO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-O(R^h)_tOH$, $-O(R^h)_tO(R^h)_tOH$, $-CONR^aR^b$, $-SO_2R^d$, $-NR^aSO_2R^d$, $-COR^c$, o $-NR^aCOR^c$,

cuando z es 1, entonces R^8 es $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-CONR^aR^b$, o $-PO_3HR^a$, o

cuando z es 1, y Y es -C≡C-, entonces R^8 también puede ser H,

t es 1 a 8,

R^a es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

R^b es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

R^c es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

R^d es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

o R^a y R^b, R^a y R^c, o R^a y R^d pueden combinarse con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo, y

R^e y R^f cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo, halógeno, y haloalquilo,

R^g es alquilo,

cada R^h independientemente es $-CR^jR^k$, en donde cada uno de R^j y R^k se seleccionan independientemente de H y alquilo,

en donde cada ocurrencia de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo puede substituirse opcionalmente

Preferentemente, el compuesto de la reivindicación 1 en donde alquilo es alquilo C_{1-8}, alcoxi es alcoxi C_{1-8}, alquenilo es alquenilo C_{2-8}, y alquinilo es alquinilo C_{2-8}

En una modalidad, R^1 es para substituido en el anillo representado

En una modalidad, p y q cada uno son 0

En una modalidad, z es 1, Y es $-CR^e = CR^f-$, y R^8 es $-CO_2H$ Preferentemente R^e and R^f son H o alquilo C_{1-8}

En una modalidad, z es 1, Y es $-CR^e = CR^f-$, y R^8 es $-C(O)NR^aR^b$ Preferentemente R^a y R^b cada uno son H

En una modalidad, z es 1, Y es $-C\equiv C-$, y R^8 es $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, o $-(CH_2)_tOH$

En una modalidad cada uno de R^6 y R^7 son H o alquilo C_{1-8}

En una modalidad, X es $-(CH_2)_n-$ Preferentemente n es 1

Preferentemente R^6 y R^7 son alquilo En otra modalidad preferentemente n es 2 o 3 y preferentemente R^6 y R^7 son hidrógeno

En una modalidad X es -O- Preferentemente R^6 y R^7 son alquilo

En una modalidad, z es 0 y R^8 es $-CO_2H$, $-NR^aSO_2R^d$, arilo, o heteroarilo En una modalidad R^8 es arilo Preferentemente arilo es fenilo, opcionalmente substituido con uno o más de ciano, halógeno, heterociclilo, $-CO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-SO_2R^d$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aCOR^c$, $-NR^aSO_2R^d$, y $-CH=CH-CO_2H$ Preferentemente R^a es H, R^b es H, R^c es alquilo, y R^d es alquilo En otra modalidad R^8 es $-CO_2H$ En otra modalidad R^8 es $-NR^aSO_2R^d$, R^a es H, y R^d es alquilo o arilo En otra modalidad R^8 es isooxazolilo, oxazolilo, pirimidilo, piridilo, o furilo En una modalidad R^8 es $-CONR^aR^b$, y R^a y R^b se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente substituido con $-CO_2H$

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclopentilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

(2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenamida,

(2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenamida,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fienil}-2-propenóico,

(2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenamida,

4-[[4-(1H-Pirrol-2-il)fenilo](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido (2E)-3-{4-[(4,4-Dimetilciclohexilideno)(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2- propenóico,

Ácido 4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-3-metilfenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3{4-[4-Hidroxifenil)(tertrahidro-4H-tiopiran-4-ilindeno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-propenoil)-3-piperidinocarboxílico,

Ácido 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-propenoil)-4-piperidinocarboxílico,

1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoil)prolina,

Ácido (2E)-3-{4-[bicíclo[3 3 1]non-9-ilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-

ilideno)metil]fenil}prop-2-enóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}prop-2-enóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}prop-2-enóico,

N-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil} acetamida,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metilprop-2-enóico,

4-[[4-({2-[(2-Hidroxietil)oxi]etil}oxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Etil hidrógeno (E)-2-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}etenilfosfonato,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-metilfenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{3-Cloro-4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-3-fluorofenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico,

4-[[4-(Metilsulfonil)fenil](3,3,5,5 tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzamida,

39

4-[{4-[(2-Hidroxietil)oxi]fenil}(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilcarboxílico,

Ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenilcarboxílico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)(ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(2-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-((3-Cloro-4-hidroxifenil)(cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(ciclohetilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-

42

tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

4-[[4-(3-hidroxi-1-propin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[(4-Etinilfenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propinóico,

Ácido {4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acético,

Ácido 4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico,

Ácido 4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico,

Ácido 4-[Ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico,

4-[[4-(1,3-Oxazol-2-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilcarboxamida,

4-[[4-(5-Pirimidinil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[4'-(Metilsulfonil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido (2E)-3-{4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilil}-2-propenóico,

4-[[4-(3-Piridinil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol trifluoroacetato,

Ácido 3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}propanóico,

Ácido 4-[(4,4-Dimetil-ciclohexilideno)-(4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico,

Ácido 4-[Cicloheptilideno-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico,

Ácido 3-{4-[Cicloheptilideno-(4-hidroxi-fenil)-metil]-3-fluoro-fenil}-acrílico,

N-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-metanosulfonamida,

N-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-bencensulfonamida,

Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico,

Ácido ({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acético,

Ácido (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico,

4-{cicloheftilideno[4-(3-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{Cicloheptilideno[4-(2-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{ciclooctilideno[4-(2-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{Ciclooctilideno[4-(3-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{ciclooctilideno[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]metil}fenol,

4-{cicloheptilideno[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]metil}fenol,

4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzonitrilo,

4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzonitrilo,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metil-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[4-ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-metil-2-

propenóico,

({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetonitrilo,

Ácido 4-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)butanóico,

Ácido ({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acético,

Ácido 4-({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanóico,

4-(Cicloheptilideno{4-[(2-hidroxietil)oxi]fenil}metil)fenol,

Ácido 2-({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanóico,

Ácido 2-({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil fenil}oxi)-2-metilpropanóico,

({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acetonitrilo,

4-(Cicloheptilideno{4-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)oxi]fenil}metil)fenol,

4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido ({4-[(4-fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acético,

Ácido 4-({4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanóico,

({4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acetonitrilo,

4-[[4-(3-Hidroxipropil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

N-{4'-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-

bifenil-4-il}-acetamida,

N-{4'-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5-5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-bifenil-4-il}-metanosulfonamida,

4-[[4-(3-furanil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4[[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[4'-(4-morfolinil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

3-fluoro-4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenilcarbonitrilo,

4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenil carbonitrilo,

4'-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]-4-bifenilcarbonitrilo,

4-{Cicloheptilideno[4-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)fenil]metil)fenol,

4-[[4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[4-(4-hidroxi-1-butin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 5-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil)-4-pentinóico,

1-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}etanona,

4-[[4'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[3'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-

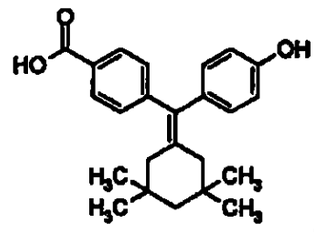
tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-2-bifenilcarboxílico, y

4-[[2'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

incluyendo sales, solvatos, y derivados farmacológicamente aceptables de los mismos

La presente invención incluye



incluyendo sales, solvatos y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos substancialmente como se define anteriormente con referencia a cualquiera de los Ejemplos

Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas comprendiendo los compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable

Otro aspecto de la presente invención incluye los compuestos para utilizarse como una substancia terapéutica activa

Otro aspecto de la presente invención incluye los compuestos para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de

condiciones o desordenes afectados por modulación del receptor de estrógeno Preferentemente, el tratamiento o profilaxis se relaciona con osteoporosis, desmineralización ósea, masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"), sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de curación de herida, mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome

X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteroscleroses, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), dismenorrea, enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, o daño de reperfusión de miocardio isquémico Más preferentemente, el tratamiento o profilaxis se

relaciona con desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, endometriosis, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, u osteoporosis

Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de condiciones o desordenes asociados con modulación selectiva del receptor de estrógeno Preferentemente, el medicamento es para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, desmineralización ósea, masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"), sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de curación de herida, mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o

envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteroscleroses, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas

vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), dismenorrea, enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, o daño de reperfusión de miocardio isquémico Más preferentemente, la condición o desorden son desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, endometriosis, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, u osteoporosis

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para el tratamiento o profilaxis de condiciones o desordenes asociados con modulación selectiva del receptor de estrógeno que comprende la administración de los compuestos Preferentemente, el tratamiento o profilaxis se relaciona con osteoporosis, desmineralización ósea, masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"),

sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de curación de herida, mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteriosclerosis, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la

51

pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), dismenorrea, enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, o daño de reperfusión de miocardio isquémico Más preferentemente, la condición o desorden son desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, endometriosis, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, u osteoporosis

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA MODALIDAD PREFERIDA

La presente invención se describe en términos conocidos y apreciados por aquellos expertos en la materia Para facilidad de referencia, se definen ciertos términos de aquí en adelante El hecho

de que ciertos términos se define, sin embargo, no debe considerarse como indicativo de que cualquier término que es define abajo es indefinido Preferentemente, todos los términos utilizados en la presente se cree que describen la invención en términos de manera que un experto en la materia pueda apreciar el alcance de la presente invención

Como se utiliza en la presente el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, preferentemente teniendo de uno a doce átomos de carbono Ejemplos de "alquilo" como se utiliza en la presente incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, tert-butilo, isopentilo, n-pentilo y lo similar

Como se utiliza en la presente, el término "alquileno" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, preferentemente teniendo de uno a diez átomos de carbono Ejemplos de "alquileno" como se utiliza en la presente incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y lo similar

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo

Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que se substituye con al menos un halógeno Ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena recta o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo,

isopropilo, n-butilo, y t-butilo substituido independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo El término "haloalquilo" debe interpretarse como incluyendo tales substituyentes como grupos perfluoroalquilo y lo similar

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" se refiere al grupo –OR, donde R es alquilo como se define arriba

Como se utiliza en la presente, el término "acilo" se refiere al grupo –C(O)R, donde R es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, como se define cada uno en la presente

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxi" se refiere al grupo –OH

Como se utiliza en la presente, el término "carboxi" se refiere al grupo –C(O)OH

Como se utiliza en la presente, el término "nitro" se refiere al grupo $-NO_2$

Como se utiliza en la presente, el término "amino" se refiere al grupo $-NH_2$ o cuando se refiere como un amino substituido define tales grupos substituidos con alquilo

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático, preferentemente teniendo de tres a diez átomos de carbono Grupos "cicloalquilo" ejemplificativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo de benceno o un sistema de anillo de benceno

fusionado a uno o más anillos de benceno para formar, por ejemplo, sistemas de anillo de antraceno, fenantreno, o naftaleno Ejemplos de grupos "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo y lo similar

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros monocíclico, o a un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado que comprende dos de tales anillos aromáticos de cinco a siete miembros monocíclicos Estos anillos de heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, en donde los N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son substituciones de heteroátomos permisibles Ejemplos de grupos "heteroarilo" utilizados en la presente incluyen, pero no deben limitarse a, furano, tiofeno, pirrola, imidazola, pirazola, triazola, tetrazola, tiazola, oxazola, isoxazola, oadiazola, tiadiazola, isotiazola, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, y lo similar

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo mono o policíclico que contiene opcionalmente uno o más grados de instauración y también conteniendo uno o más heteroátomos Los heteroátomos preferidos incluyen N, O, y/o S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos Preferentemente el anillo es de tres a diez miembros y es ya sea saturado o tiene uno o más grados de instauración Tales anillos pueden fusionarse opcionalmente a uno o más de otros anillos

"heterocíclicos", anillos de heteroarilo, anillos de arilo, o anillos de cicloalquilo Ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuran, piran, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrotiopiran, y tetrahidrotiofeno

Como se utiliza en la presente por toda la presente especificación, la frase "opcionalmente substituido" o variaciones de la misma denotan una substitución opcional, incluyendo múltiples grados de substitución, con uno o más grupos substituyentes La frase no debe interpretarse como siendo imprecisa o repetitiva de patrones de substitución en la presente descritos o representados específicamente Preferentemente, aquellos de experiencia ordinaria en la materia apreciarán que la frase se incluye para proporcionar modificaciones obvias, que se comprenden dentro del alcance de las reivindicaciones anexas

Grupos substituyentes opcionales ejemplificativos incluyen acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxi, nitro, cicloalquilo, que puede substituirse además con acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxi, o nitro, heterociclilo, que puede substituirse además con acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxi, o nitro, arilo, que puede substituirse además con acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxi, o nitro, heteroarilo, que puede substituirse además con acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo,

56

ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxi, o nitro, $-CO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-CONR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^d$, $-NR^aCOR^c$, $-SO_2NR^aR^b$, $-SO_2NR^aCOR^c$, y $-CONR^aSO_2R^d$, en donde cada uno de R^a, R^b, R^c, y R^d independientemente son como se definen en la presente

Los compuestos de la fórmula (I) pueden cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y tales formas polimórficas ("polimorfos") se encuentran dentro del alcance de la fórmula (I) Polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a cambios en temperatura, presión, o ambas El polimorfismo puede también resultar de variaciones en el proceso de cristalización Los polimorfos pueden distinguirse por varias características físicas conocidas en la materia tales como patrones de difracción de rayos x, solubilidad y punto de fusión

Ciertos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o pueden de otra manera ser capaces de existir como múltiples estereoisómeros El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como también enantiómeros purificados o mezclas enantiomérica/diastereoméricamente enriquecidas También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), así como también cualquier mezcla completa o parcialmente equilibrada de los mismos La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los cuales uno o más centros

57

quirales se invierten

Típicamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables Las sales comprendidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición ácidas Las sales representativas incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, monopotasio maleato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio, y sales de valerato Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas deben considerarse para formar un aspecto adicional de la invención

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estoiquiometría variable formada por un soluto (en esta invención, un compuesto de la Fórmula I, o una sal o

58

derivado fisiológicamente aceptable del mismo) y un solvente Tales solventes, para los propósitos de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto Ejemplos no limitantes de solventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, y ácido acético Más preferentemente, el solvente utilizado es agua

Como se utiliza en la presente, el término "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que, en la administración a un mamífero, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo Tales derivados, por ejemplo, ésteres y amidas, serán claros por aquellos expertos en la materia, sin experimentación indebida Se hace referencia a las enseñanzas de *Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery*, 5ta Edición, Vol 1 Principles and Practice, que se incorpora en la presente para referencia al grado que enseña derivados fisiológicamente funcionales

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que producirá las respuestas biológicas y médicas de un tejido, sistema, animal o humano que se está investigando, por ejemplo, por un investigador o médico El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente quien no ha recibido tal cantidad, resulta en tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una

enfermedad, desorden, o efecto secundario, o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o desorden El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal

Para utilizarse en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la fórmula (I), así como también sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicos de los mismos, pueden administrarse como el químico puro Adicionalmente, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades efectivas de compuestos de la fórmula (I) y sales, solvatos, y derivados fisiológicos funcionales de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes Los compuestos de la fórmula (I) y sales, solvatos, y derivados fisiológicamente aceptables, son como se describen arriba El(los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables, en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el recipiente de la composición farmacéutica De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica incluyendo mezclar un compuesto de la fórmula (I) o sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicos de los mismos, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes

60

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores Por ejemplo, la edad y peso del animal, la condición precisa requiriendo tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración son todos factores a considerarse La cantidad terapéuticamente efectiva por último debe ser a la discreción de veterinario o médico que atiende Por ejemplo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de humanos que padecen de osteoporosis, generalmente, debe estar en el rango de 0 1 a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (mamífero) por día Más usualmente, la cantidad efectiva debe estar en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad actual por día usualmente sería de 70 a 700 mg Esta cantidad puede darse en una dosis única por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día de manera que la dosis diaria total es la misma Una cantidad efectiva de una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) per se Las dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento de otras condiciones referidas en la presente que se median por estrógeno

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria Tal unidad puede contener, como un ejemplo no limitante, 0 5 mg a 1 g de un compuesto de la

fórmula (I), dependiendo de la condición que se trata, la vía de administración, y la edad, peso y condición del paciente Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, como se establece arriba en la presente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo Tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la materia de farmacia

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por una vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) Tales formulaciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la materia de farmacia, por ejemplo, al asociar el ingrediente activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s)

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, polvos o gránulos, soluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y lo similar Generalmente, los polvos se preparan al

triturar el compuesto en un tamaño fino adecuado y mezclarlo con un vehículo farmacéutico apropiado tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol Saborizantes, conservadores, agentes dispersores, y agentes colorantes también pueden estar presentes

Las cápsulas se hacen al preparar un polvo, líquido o mezcla de suspensión y encapsularse con gelatina u otro material de cubierta apropiado Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido pueden agregarse a la mezcla antes de la encapsulación Un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también pueden agregarse para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula se ingiere Además, cuando se desee o sea necesario, los aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes también pueden incorporarse en la mezcla Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-glucosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y lo similar Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y lo similar Los desintegradores incluyen, sin limitación almidón, celulosa de metilo, agar, bentonita, goma xantano y lo similar Las

tabletas se formulan, por ejemplo, al preparar una mezcla en polvo, granular o deformar, agregar un lubricante y desintegrante, y presionar en tabletas Una mezcla en polvo puede prepararse al mezclar el compuesto, triturarse adecuadamente, con un diluyente o base como se describe arriba Los ingredientes opcionales incluyen aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas o polivinilpirrolidona, retardantes de solución, tales como parafina, aceleradores de resorción tales como una sal cuaternaria y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín, o fosfato de dicalcio La mezcla en polvo puede granularse en húmedo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago acacia o soluciones de materiales poliméricos o celulósicos, y forzar a través de una pantalla Como una alternativa de granulación, la mezcla en polvo puede pasarse a través de la máquina de tabletas y el resultado es pedazos imperfectamente formados rotos en gránulos Los gránulos pueden lubricarse para prevenir la adhesión a las boquillas formadoras de tableas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral La mezcla lubricada se comprime entonces en tabletas Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte que fluye libre y se comprime en tabletas directamente sin ir a través de las etapas de granulación o deformación Un revestimiento protector opaco o transparente consistiendo de un revestimiento sellador de laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento de barniz de cera puede proporcionarse Pigmentos

pueden agregarse a aquellos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires pueden preparare en forma unitaria de dosificación de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto Los jarabes pueden prepararse, por ejemplo, al disolver el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico Las suspensiones pueden formularse generalmente al distribuir el compuesto en un vehículo no tóxico Los solubilizadores y emulsionadores tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de sorbitol de etileno polioxi, conservadores, aditivos de sabor tales como aceite de menta, o endulzantes naturales, sacarina, u otros endulzantes artificiales, y lo similar también pueden agregarse

Donde sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden microencapsularse La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, al revestir o incrustar material particulado en polímeros, cera o lo similar

Los compuestos de la fórmula (I) y sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicos de los mismos, también pueden administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares Los liposomas pueden formarse de una

variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas

Los compuestos de la fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden suministrarse por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales las moléculas del compuesto se acoplan Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco objetivo Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de piran, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol o polietilenoóxidopolilisina substituido con residuos de palmitoil Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de poliepsilon, ácido butírico de polihidroxi, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque anfifático o degradados de hidrogeles

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos propuestos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del recipiente por un periodo de tiempo prolongado Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse del parche por yontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986), incorporada en la presente para referencia como se relaciona con tales sistemas de suministro

66

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones pueden aplicarse como una crema o pomada tópica Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con ya sea una base parafínica o de pomada miscible en agua Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso teniendo un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 20 a 500 micrones El polvo se administra en la manera en la cual se toma una aspiración, es decir, por inhalación rápida a través del paso nasal de un contenedor del polvo mantenido próximo a la nariz Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para administración como un rociador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones de aceite o acuosas del ingrediente activo

69

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen brumas o polvos de partícula fina, que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles presurizados de dosis, medida, nebulizadores o insufladores

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de rocío

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles y no estériles que pueden contener anti-oxidantes, reguladores, bacterioestatos, y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del recipiente propuesto, y suspensiones estériles acuosas o no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesadores Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampolletas selladas y frascos, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso Las soluciones de inyección extemporánea y suspensiones pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y tabletas

Además de los ingredientes particularmente mencionados arriba, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales

68

en la materia habiendo considerado el tipo de la formulación en cuestión Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las condiciones descritas en la presente Por ejemplo, en terapia de osteoporosis, la combinación con otros agentes terapéuticos de osteoporosis se contempla Las terapias de combinación de osteoporosis de acuerdo a la presente invención de esa manera comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento de osteoporosis Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo a la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y al menos otro agente de tratamiento de osteoporosis, por ejemplo, un agente formador de huesos El(los) compuesto(s) de la fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede(n) administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden Las cantidades del(los) compuesto(s) de la fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el

efecto terapéutico combinado deseado La administración en combinación de un compuesto de la fórmula (I), las sales, solvatos, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo con otros agentes de tratamiento de osteoporosis puede ser en combinación por administración concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria incluyendo cada compuesto, o (2) composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada una uno de los compuestos Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en una manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el(los) otro(s) subsiguientemente o viceversa Tal administración secuencial puede ser cercana en tiempo o lejana en tiempo

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las condiciones que se describen en la presente Por ejemplo, considerando el uso de los compuestos de la presente invención en la prevención de masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, puede tenerse una combinación con otros agentes terapéuticos de osteoporosis o anabólicos Como un ejemplo, las terapias de combinación de osteoporosis de acuerdo a la presente invención de esta manera comprenderían la administración de al menos un compuesto de la presente invención o como una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y el uso de al menos otra terapia de osteoporosis Como un ejemplo adicional,

las terapias de combinación de acuerdo a la presente invención incluyen la administración de al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y al menos otro agente de tratamiento de osteoporosis, por ejemplo, un agente de resorción anti-óseo El(los) compuesto(s) de la presente invención y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede(n) administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden Las cantidades del(los) compuesto(s) y el(los) agente(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado La administración en combinación con un compuesto de la presente invención incluyendo sales, solvatos, o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación por administración concomitante en, (1) una composición farmacéutica unitaria incluyendo ambos compuestos, o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una incluyendo uno de los compuestos Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en una manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa Tal administración secuencial puede estar próxima en tiempo o remota en tiempo

Como se observa, un agente de tratamiento de osteoporosis adicional potencial es un agente formador de huesos (anabólico) Los agentes formadores de huesos pueden conducir a

incrementos en parámetros tales como densidad mineral del hueso que son mayores que aquellos que pueden lograrse con agentes anti-resorción En algunos casos, tales agentes anabólicos pueden incrementar la conectividad trabecular conduciendo a mayor integridad estructural del hueso

Otras combinaciones terapéuticas potenciales incluyen los compuestos de la presente invención combinados con otros compuestos de la presente invención, agentes promotores de crecimiento, secretores de hormona de crecimiento, factor de liberación de hormona de crecimiento y sus análogos, hormona de crecimiento y sus análogos, somatomedinas, agonistas alfa-adrenérgicos, agonistas 5-HT_D de serotonina, inhibidores de retoma de serotonina selectivos, agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, inhibidores de 5-α-reductasa, inhibidores de aromatasa, inhibidores GnRH, hormona de paratiroides, bisfosfonatos, estrógeno, testosterona, SERMs, agonistas del receptor de progesterona, y/o con otros moduladores de receptores de hormona nuclear

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de una variedad de desordenes y condiciones y, como tales, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o profilaxis de aquellos desordenes o condiciones Ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de la presente invención con agentes anti-diabéticos, agentes anti-osteoporosis, agentes anti-obesidad, agentes anti-

inflamatorios, agentes anti-ansiedad, anti-depresores, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-plaqueta, agentes anti-trombóticos o trombóticos, glicósidos cardiacos, agentes de disminución de lípido o colesterol, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de quinasa, imitaciones de tiroide, agentes anabólicos, terapias virales, terapias de desorden cognitivo, terapias de desorden de sueño, terapias de disfunción sexual, contraceptivos, agentes citotóxicos, terapia de radiación, agentes anti-proliferativos, y agentes anti-tumor Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con complementos nutricionales tales como aminoácidos, triglicéridos, vitaminas, minerales, creatina, ácido pilóico, carnitina, o coenzima Q10

Un aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento o profilaxis de una variedad de desordenes incluyendo, pero no limitándose a, osteoporosis, desmineralización ósea y/o prevención de masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"), sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración

de curación de herida, mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteroscleroses, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de

Alzheimer, enfermedad de los huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, daño de reperfusión de miocardio isquémico

En particular, los compuestos de la presente invención se creen útiles, ya sea solos o en combinación con otros agentes, en el tratamiento de desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, y el tratamiento y/o prevención de osteoporosis

Los compuestos de la invención pueden hacerse por una variedad de métodos, incluyendo métodos sintéticos estándar bien conocidos Los métodos sintéticos generales ilustrativos se establecen abajo y después los compuestos específicos de la

75

invención se preparan en los Ejemplos de trabajo

En todos los ejemplos descritos abajo, los grupos protectores para grupos reactivos o sensibles se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de química sintética Los grupos protectores se manipulan de acuerdo a los métodos estándar de síntesis orgánica (T W Green and P G M Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporada para referencia con respecto a los grupos protectores) Estos grupos se remueven en una etapa conveniente de la síntesis de compuesto utilizando métodos que son fácilmente aparentes para aquellos expertos en la materia La selección de procesos así como también las condiciones de reacción y orden de su ejecución debe ser consistente con la preparación de compuestos de la fórmula (I)

Aquellos expertos en la materia reconocerán si un estereocentro existe en compuestos de la fórmula (I) De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e incluye no solamente compuestos racémicos sino que también los enantiómeros individuales Cuando un compuesto es deseado como un enantiómero único, tal puede obtenerse por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente, o por métodos cromatográficos quirales como se conocen en la materia Resolución del producto final, como intermediario, o un material inicial puede efectuar por cualquier método conocido en la materia Ver, por ejemplo, *Stereochemistry of*

Organic Compounds by E L Eliel, S H Wilen, y L N Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporadas para referencia con respecto a estereoquímica

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaciones

Como se utiliza en la presente los símbolos y convenciones utilizadas en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o *Journal of Biological Chemistry* Específicamente, las siguientes abreviaciones pueden utilizarse en los ejemplos y por toda la especificación

g (gramos),	mg (miligramos),
L (litros),	mL (mililitros),
µL (microlitros),	psi (libras por pulgada cuadrada),
M (molar),	mM (milimolares),
Hz (Hertz),	MHz (megahertz),
mol (moles),	mmol (milimoles),
RT (temperatura ambiente),	h (horas),
d (días),	El (impacto de electrón),
min (minutos),	TLC (cromatografía de capa delgada),
mp (punto de fusión),	RP (fase inversa),
T_r (tiempo de retención),	TFA (ácido trifluoroacético),
TEA (trietilamina),	THF (tetrahidrofuran),
TFAA (anhídrido trifluoroacético),	CD_3OD (metanol deuterado),
$CDCl_3$ (cloroformo deuterado),	DMSO (dimetilsulfóxido),
SiO_2 (sílice),	atm (atmósfera),
EtOAc (EtOAc),	$CHCl_3$ (cloroformo),
HCl (ácido hidroclórico),	Ac (acetilo),
DMS (N,N-dimetilformamida),	Me (metilo),
Cs_2CO_3 (carbonato de cesio),	EtOH (etanol),
Et (etilo),	tBu (tert-butilo),

MeOH (metanol),
$MgSO_4$ (sulfato de magnesio)
K_2CO_3 (carbonato de potasio)
EtOAc (EtOAc),
$Pd(OAc)_2$ (acetato de paladio),
$P(o\text{-}tolil)_3$ (tri-o-tolilfosfina),
NaH (hidruro de sodio),
NaI (yoduro de sodio),
NH_4Cl (cloruro de amonio),
$AlCl_3$ (cloruro de aluminio),
NaN_3 (azida de sodio),
PPh (trifenilfosfina),
$Pd(Ph_3P)_4$ (éster de titanio(trifenilfosfina)paladio (0)),
$(iPrO)_3B$ (borato triisopropilo),
Na_2CO_3 (carbonato de sodio),
eq (equivalentes),
HRMS (espectrometría de masa de alta resolución),
LCMS (espectrometría de masa de cromatografía líquida),
LRMS (espectrometría de masa de baja resolución),
APCI (ionización química de presión atmosférica),
LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio),
$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)),
EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodimida,
dpppe (1,5-bis(difenilfosfanil)pentano,
DMAc (N,N-dimetilacetamida),
HPLC (cromatografía líquida de alto desempeño),
tmeda (N',N,N',N'-tetrametiletilenodiamina),
$Pd_2(dba)_3$ (dipaladiotris(dibencilideno acetona))
CH_2Cl_2 (diclorometano),
CH_3CN (acetonitrilo),
$TiCl_4$ (tetracloruro de titanio),
CO_2 (dioxido de carbono),
Et_2O (éter dietilo),
Na_2SO_4 (sulfato de sodio),
DME (1,2-dimetoxietano),
NaOH (hidróxido de sodio),
$NaHCO_3$ (bicarbonato de sodio),
$(C_2H_5O)_2P(O)H$ (dietil fosfito),
CBr_4 (tetrabromuro de carbono),
CuI (cobre (I) yoduro),
nBuLi (butilitio),
DMAP (4-(dimetilamino)piridina),

Al menos que se observe de otra manera, los reactivos y solventes se obtienen de suministradores comerciales y se utilizan sin purificación adicional Al menos que se indique de otra manera, todas las reacciones se conducen a temperatura ambiente y todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados)

La cromatografía de capa delgada (TLC) se realiza en placas prerrevestidas de gel de sílice 60 F_{254} La detección se efectúa por exposición a luz UV (254 nm) Cromatografía de columna de nivelación y flash se realiza utilizando Gel de Sílice 60 HPLC analítica y preparativa de fase inversa se realiza utilizando columnas C18 y gradientes de acetonitrilo agua con 0 05% TFA como un modificador

La caracterización y pureza del compuesto se determinan por ^{1}H-NMR, cromatografía líquida-espectrometría de masa (LCMS), espectrometría de masa de alta resolución (HRMS), análisis de combustión (elemental), HPLC, y punto de fusión Los compuestos de la fórmula general I se encuentra típicamente que tienen purezas de >90%

Espectros ^{1}H-NMR se registran en instrumentos Varian INOVA-300 y Varian INOVA-400 Los cambios químicos se expresan en partes por millón, (ppm, unidades δ) Las constantes de acoplamiento son en unidades de hertz (Hz) Los patrones de separación describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), dd (doblete de doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), o br (amplio)

Los espectros de masa de baja resolución se obtienen en instrumentos Micromass ZQ, Micromass ZMD, Micromass QuattroMicro, y Micromass GCT de Micromass Ltd , Altricham, RU, utilizando ya sea Ionización Química de Presión Atmosférica (APCI) o Ionización ESI (ESI)

Los datos espectrales de masa de alta resolución (HRMS) se graban con instrumentos Micromass LCT y Micromass GCT

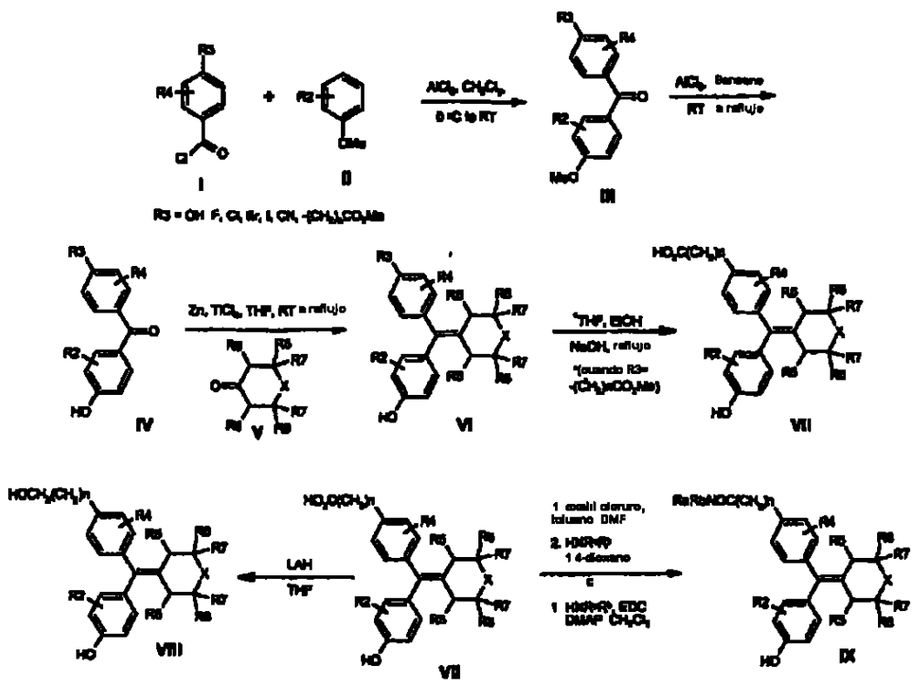
Los análisis de combustión se realizan por Atlantic Microlab, Inc (Norcross, Georgia)

Los puntos de fusión se graban en tubos capilares abiertos y no se corrigen

Los números en negritas hacen referencia a los compuestos como se representan en los siguientes esquemas. Para los siguientes esquemas, dependiendo de la química subsecuente y compatibilidad del grupo funcional, los grupos fenoles de intermediarios específicos pueden necesitar protegerse utilizando métodos sintéticos apreciados por aquellos expertos en la materia

Esquema 1

Vía General a Difenniletilenos de Cicloalquilideno Substituidos



El compuesto de alquilideno simétrico substituido **VI** puede prepararse en tres etapas como se describe en el Esquema 1 La acilación Friedel-Crafts entre cloruro ácido I y anisol **II** proporciona benzofenona **III** Para condiciones de reacción Friedel-Crafts, ver *Friedel-Crafts and Related Reactions*, G A Olah, ed , Vol 3, Pt 1, pp 1-382, J Wiley and Sons, New York (1964), G A Olah, *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley Interscience, New York, (1973), y Larock, R C , *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, cada una incorporada para referencia con respecto a tal enseñanza La desprotección de **III** con cloruro de aluminio al refluir benceno da benzofenona **(IV)** Acoplamiento McMurry entre benzofenona **IV** y cetona **V** proporciona el difeniletileno cicloalquilideno **VI** Para condiciones de reacción McMurry, ver

81

Mukaiyama et al , *Chem Lett* (1973), 1041, Lenoir, *Synthesis*, (1977), 553, Lenoir and Burghard, *J Chem Res* (S) (1980), 396, McMurry, *Chem Rev* (1989), 89, 1513-1524, McMurry, *Acc Chem Res* (1983) 16, 405-511, y S Gauthier et al , *J Org Chem* , (1996), 61, 3890-3893, cada una incorporada para referencia con respecto a tal enseñanza Cetona **V** está ya sea comercialmente disponible o puede prepararse por métodos sintéticos apreciados por aquellos expertos en la materia

Elaboración adicional del substituyente R3 de **VI** puede llevarse a cabo Por ejemplo, cuando R3 es un éster, la saponificación producirá el ácido carboxílico **VII** y el tratamiento con un agente reductor tal como LAH produce el alcohol correspondiente **VIII** Ácido **VII** también puede convertirse en una carboxamida **IX** El tratamiento de ácido **(VII)** con una amina en la presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC y DMAP en diclorometano proporciona amida **IX** Alternativamente, el ácido **VII** puede convertirse en el cloruro ácido utilizando cloruro de oxalilo y DMF en tolueno seguido por tratamiento del cloruro ácido crudo con una amina para dar la amida **IX** Para conversión de ácidos carboxílicos a amidas, ver Larock, R C , Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989

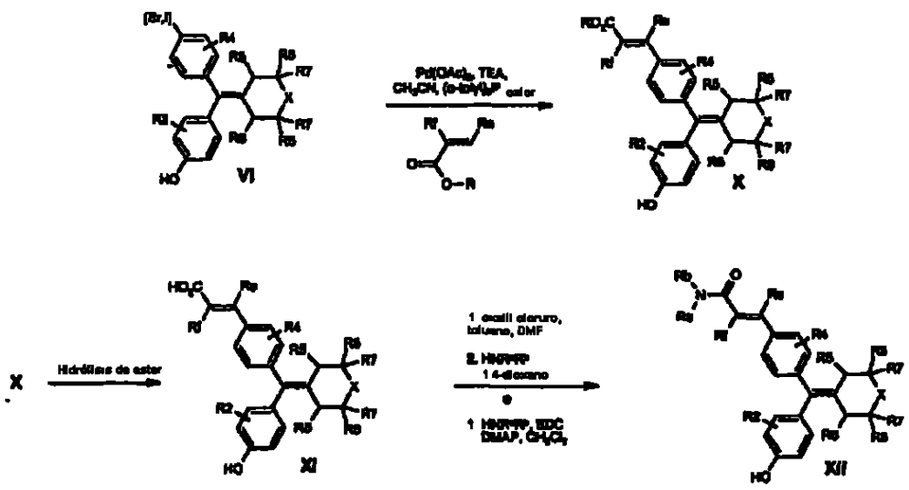
De manera similar, la preparación de análogos de los compuestos **VI-IX** de una benzofenona relacionada con el compuesto **III** en el cual el grupo metoxi es *meta* al grupo carbonilo puede realizarse utilizando procedimientos idénticos (ver Ejemplo 68)

B

82

Esquema 2

Vía General a Ácidos Acrílicos de Difeniletileno de Cicloalquilideno y Acrilamidas



Ácido acrílico **XI** puede prepararse en dos etapas del compuesto **VI** como se ilustra en el Esquema 2 El acoplamiento Heck de **VI** con un éster de acrilato (en donde R es un grupo alquilo adecuado (por ejemplo, metilo, etilo, tert-butilo) proporciona **X** Para revisiones de la reacción Heck, ver Heck, *Acc Chem Res* (1979), 12, 146-151, Heck, *Pure Appl Chem* (1978), 50, 691-701, R F Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, New York (1985), 179-321, Bender, Stakem, and Heck, *J Org Chem* (1982), 47, 1278, Spencer, *J Organomet Chem* (1983), 258, 101, y Brase, Stefan, De Meijere, Armin Palladium-catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes-the Heck Reaction, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (1998), 99-166, Publisher Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Alemania, cada una incorporada para referencia

con respecto a tal enseñanza Hidrólisis de éster de **X** proporciona ácido acrílico **XI**

Un análogo de **XI** en donde el grupo hidroxilo fenólico se reemplaza por hidrógeno (es decir, R^1 es H como se describe en la presente) puede prepararse de acuerdo a los métodos descritos en los Esquemas 1 y 2 al emplear (4-bromofenil) (fenil) metanona comercialmente disponible

Un análogo **XI** en donde el grupo hidroxilo fenólico se reemplaza por fluor (es decir, R^1 es F como se describe en la presente) puede prepararse por los métodos descritos en los Esquemas 1 y 2 al emplear (4-bromofenil) (4-fluorofenil) metanona que puede prepararse por métodos descritos en la literatura (por ejemplo, Z Vejdelek et al , *Collect Czech Chem Commun* , (1984), 49(11), 2649-2660, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza)

Las vías alternativas para preparar compuestos de ácido acrílico ilustrados por **XI** en el Esquema 2 son descritas en los Ejemplos 28 y 29 abajo

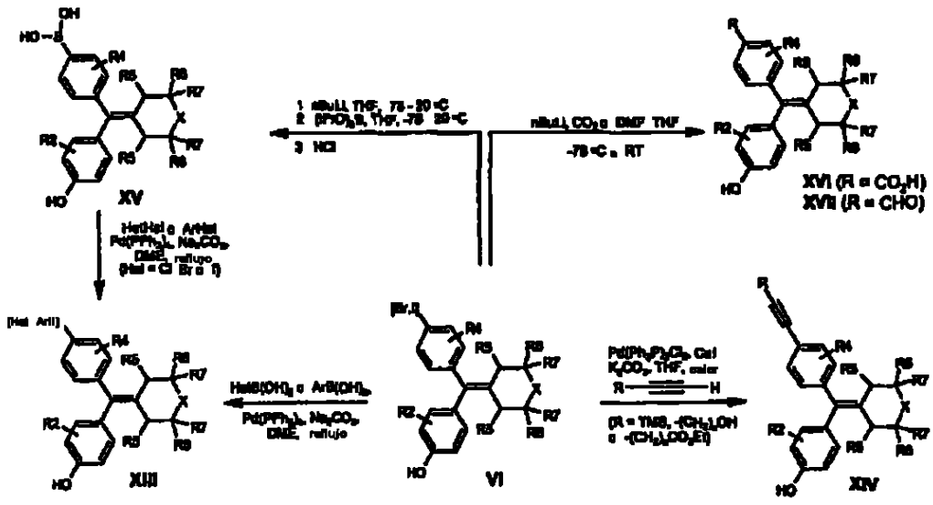
Ácido acrílico **XI** puede convertirse en una amida como se ilustra en el Esquema 2 El tratamiento de ácido acrílico **(XI)** con una amina en la presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC y DMAP en diclorometano proporciona amida **XII** Alternativamente, ácido acrílico **XI** puede convertirse en el cloruro ácido utilizando cloruro de oxalilo y DMF en tolueno seguido por tratamiento del cloruro ácido crudo con una amina para dar la amida **XII** Para

conversión de ácidos carboxílicos a amidas, ver Larock, R C , Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989

Esquema 3

Vía General a Difeniletilenos de Cicloalquilideno de Haluro Arilo

VI



Cicloalquilideno **VI** es un intermediario versátil que puede utilizarse para preparar una variedad de compuestos como se describe en el Esquema 3

El acoplamiento de **VI** con un ácido borónico substituido con heteroarilo o arilo utilizando condiciones de reacción Suzuki proporciona **XIII** Para condiciones de reacción de la reacción de acoplamiento Suzuki, ver, Miyaura, N , Suzuki, *A Chem Rev* 1995, 95, 2457-2483, Suzuki, A , *J Organometallic Chem* (1999), 576,147-168, y Suzuki, A en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F , and Stang, P J , Eds , Wiley-VCH New York, (1998),

pp 49-97, cada una incorporada para referencia con respecto a tal enseñanza Alternativamente, **XIII** puede prepararse por acoplamiento Suzuki de ácido borónico **XV** con un haluro de heteroarilo o arilo El ácido borónico **XV** puede prepararse por intercambio de metal-halógeno de **VI** utilizando butillito seguido por el tratamiento del organolitio resultante con borato de triisopropilo e hidrólisis subsiguiente Para condiciones de reacción, X Deng et al , *J Org Chem* , (2002), 67 (15), 5279-5283 y P J Hajduk et al , J *Amer Chem Soc* , (1997), 119 (25), 5818-5827, cada una incorporada para referencia

El intercambio de metal-halógeno de **VI** utilizando litio de butilo seguido por tratamiento con dióxido de carbono o DMF proporciona ácido benzóico **XVI** y benzaldehído **XVII** respectivamente Para condiciones de reacción, ver T Mizuno et al , *Tetrahedron*, (1999), 55 (31), 9455-9468, J W Lampe et al , *J Med Chem* , (2002), 45 (12), 2624-2643, R G Leenders et al , *Bioorg Med Chem* (1999), 7 (8), 1597-1610, y A Endo et al , *J Amer Chem Soc* , (2002), 124 (23), 6552-6554, cada una incorporada para referencia

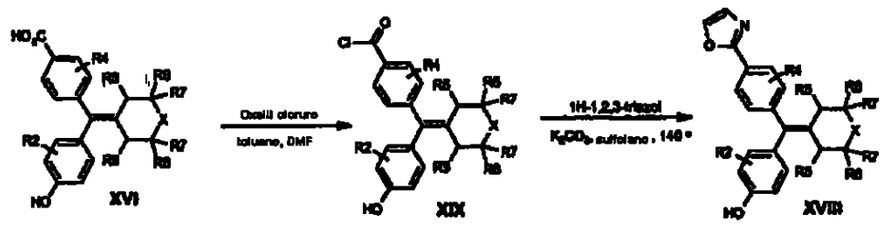
Las amidas pueden prepararse de **XVI** por métodos ilustrados y descritos en el Esquema 2 Benzaldehído **XVII** puede convertirse en éster acrilato **X** a través de química Wadsworth-Emmons (Para química Wadsworth-Emmons, ver J Boutagy and R Thomas Chem Rev (1974), 74,87-99, Wadsworth, *Org React* (1977), 25,73-253, Y Momose, et al , *J Med Chem* , (2002), 45 (7), 1518-1534, y S D Bull et al , J Chem Soc *Perkin Trans I*, (2001),

23,3112-3121, cada una incorporada para referencia con respecto a tal enseñanza

El acoplamiento Sonagashira de **VI** con un éster propiolato, alcohol propiolato o (trimetilsilil)acetileno proporciona alquileno aromático **XIV** Ver Campbell, I B "*The Sonagashira Cu-Pd-catalyzed alkyne coupling reaction*" *in Organocopper Reagents*, Taylor, Richard J K ed , (1994), 217-35 Publisher IRL Press, Oxford, UK, G C Nwokogu et al , *J Org Chem* , (1994), 59 (9), 2506-2510, and A P Kozikowski J *Med Chem* (2000), 43 (6), 1215-1222 and T Eckert and J Ipaktschi *Synth Commun* (1998), 28,327-336, cada una incorporada para referencia con respecto a tal enseñanza El compuesto **XIV** puede tratarse además para preparar nuevos análogos adicionales Por ejemplo, cuando R = TMS, el grupo TMS puede removerse para producir el acetileno terminal correspondiente (R = H) Cuando R = éster, la hidrólisis o reducción proporciona el ácido y alcohol correspondientes, respectivamente (ver condiciones descritas en el Esquema 1)

Esquema 4

Síntesis General de Oxazol de Difeniletileno de Cicloalquilideno

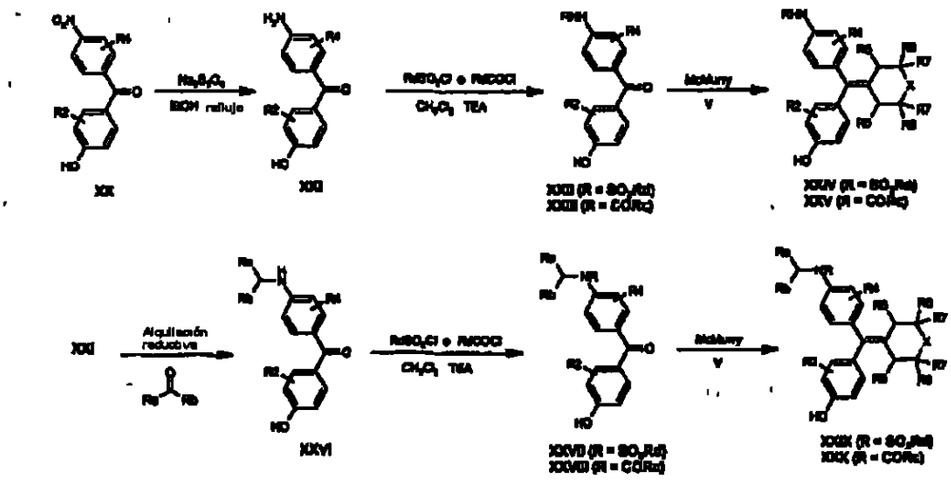


Oxazol 2-substituida **XVIII** se prepara en dos etapas de

ácido benzóico **XVI** como se describe en el Esquema 4 El tratamiento de **XVI** con cloruro de oxalilo da cloruro ácido **XIX** que entonces se trata con 1H-1,2,3-triazol en la presencia de base para proporcionar oxazol **XVIII** Para condiciones de reacción que conducen a al formación de oxazol de ya sea un cloruro de ácido aromático o benzamida, ver Murugesan, N et al , *J Med Chem* (2000), 43, 3111-3117, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza

Esquema 5

Síntesis General de Amidas y Sulfonamidas de Difenileteno de Cicloalquilideno



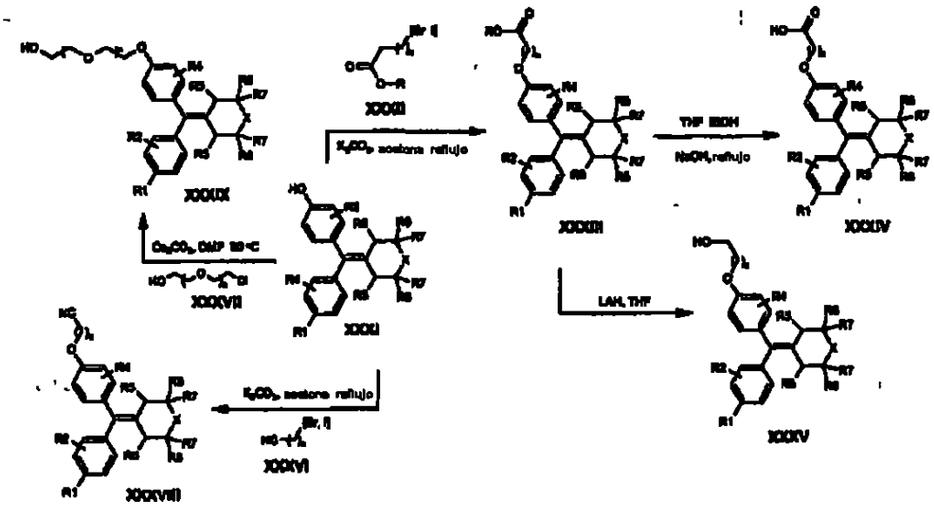
Nitroanilina **XX** puede convertirse en una sulfonamida **(XXIV)** o amida **(XXV)** como se describe en el Esquema 5 Tratamiento de **XX** con un agente reductor tal como ditionita de sodio proporciona anilina **XXI** La acilación de **XXI** con un cloruro de sulfonilo o un cloruro ácido proporciona sulfonamida **XXII** o carboxamida **XXIII**

88

respectivamente El acoplamiento McMurry de **XXII** o **XXIII** con cetona **V** como se describe en el Esquema 1 proporciona **XXIV** o **XXV** La alquilación reductiva de **XXI** por métodos conocidos por aquellos expertos en la materia da anilina **XXVI** que puede entonces tratarse como se describe arriba para dar sulfonamida **XXVII** o amida **XXVIII** Tratamiento de **XXVII** o **XXVIII** con cetona **V** produce sulfonamida **XXIX** o amida **XXX**

Esquema 6

Síntesis de Difeniletilenos de Cicloalquilideno Substituido de Oxialquilo



Una variedad de derivados de alquilo puede prepararse en dos o tres etapas a través de o-alquilación de fenol **XXXI** como se ilustra en el Esquema 6 Como se describe arriba, los compuestos similares a **XXXI** pueden prepararse por acoplamiento McMurry entre una benzofenona apropiadamente substituida y cetona **V** Para condiciones de reacción McMurry, ver referencias citadas para el

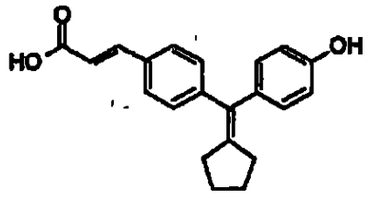
89

Esquema 1 de arriba o-alquilación de **XXXI** puede realizarse en la presencia de una base adecuada y un haloéster tal como **XXXII** (en donde R es un grupo alquilo adecuado, por ejemplo, metilo, etilo, tert-butilo) Saponificación del éster resultante **XXXIII** proporciona ácido **XXXIV** Conversión de éster **XXXIII** en alcohol **XXXV** puede afectarse por el tratamiento con un agente reductor tal como hidruro de aluminio de litio (LAH) De manera similar, fenol **XXXI** puede alquilarse con un haloacetonitrilo **XXXVI** o haloalcohol **XXXVII** para producir compuestos **XXXVIII** y **XXXIX** respectivamente Para ejemplos de reacciones de alquilación de fenol relacionadas ver Rubin, V et al., *Bioorganic & Med Chem* (2001), 9,1579-1586, incorporada en la presente para referencia con respecto a tal enseñanza

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustraciones y no se construyen como limitantes del alcance de la presente invención

Ejemplo 1 (5)



Etapa 1: (4-Bromofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (1)

A una mezcla fría (baño de hielo, 5 °C) de 4-bromobenzoil cloruro (25 0 g, 0 114 mol) y anisol (15 5 g, 0 143 mol, 1 25 eq) en CH_2Cl_2 (500 mL) se agrega $AlCl_3$ (19 0 g, 0 143 mol, 1 25 eq) por

porciones durante un periodo de 20 minutos con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción resultante se deja agitar entre 5°C y 20°C por 3 h La mezcla de reacción se vierte lentamente en 20% HCl acuoso (500 mL), agita por 15 min, y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con CH_2Cl_2 (3 x 250 mL) La capa orgánica combinada se enjuaga con agua (200 mL), salmuera (200 mL) se seca (Na_2SO_4), filtra, y concentra bajo presión reducida para dar 33 48 g (100%) del compuesto 1 como un sólido blanco ^{1}H NMR (300M Hz, $CDCl_3$) δ 3 91 (s, 3H), 6 99 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 65 (s, 4H), 7 82 (d, J = 8 7 Hz, 2H)

Etapa 2· (4-Bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2)

A una solución agitada de (4-bromofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (1) (27 0 g, 0 93 mol) en tolueno (400 mL) se agrega lentamente $AlCl_3$ (32 0 g, 0 23 mol, 2 5 eq) a través de un embudo de adición de polvo bajo una atmósfera de nitrógeno a RT La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo por 5 h bajo una sábana de N_2 La mezcla de reacción se deja enfriar a RT y después se vierte en 10% HCl acuoso (1 L) La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase acuosa se extrae con EtOAc (4 x 250 mL) La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera (2 x 100 mL), seca (Na_2SO_4), y se filtra El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 25 75 g (100%) del compuesto 2 como un sólido dorado que se utiliza en reacciones subsiguientes sin ninguna purificación adicional ^{1}H NMR (300 M Hz, DMSO-d_6) δ 6 89 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 60 (d, J = 8 4 Hz,

2H), 7 66 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 74 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 10 48 (s, 1H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromofenil)(ciclopentilideno)metil]fenol (3)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 71 g, 10 9 mmoL) en THF anhídro (15 mL) se agrega lentamente, a través de una jeringa, $TiCl_4$ (0 58 mL, 1 0 g, 5 3 mmoL) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 5 h A la mezcla de reacción en reflujo se agrega una solución de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2) (0 408 g, 1 47 mmol) y ciclopentanona (0 38 mL, 0 36 g, 4 3 mmol) en THF (15 mL) y el calentamiento continua un adicional de 2 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y agua (10 mL) se agrega lentamente La mezcla de reacción se filtra entonces a través de un cojinete de Celite y el cojinete de Celite se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y la capa orgánica se separa La fase orgánica se enjuaga con salmuera, seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 60 40) para dar 0 391 g (81%) del compuesto 3 como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1 59 (m, 4H), 2 27 (m, 4H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 45 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H) HRMS (EI) Calc para $C_{18}H_{17}BrO$ 328 0463 (M^+) Encontrado 328 0469

Etapa 4: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[ciclopentilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (4)

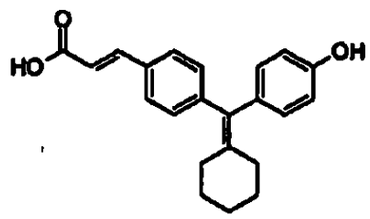
4-[(4-Bromofenil)(ciclopentilideno)metil]fenol (3) (0 351 g, 1 07 mmol), tert-butil acrilato (0 94 mL, 0 82 g, 6 4 mmol, 6 eq), Pd $(OAc)_2$ (0 051 g, 0 23 mmol, 0 21 eq), Et_3N (0 89 mL, 0 65 g, 6 4 mmol, 6 eq), P (o-tolil)$_3$ (0 139 g, 0 46 mmol, 0 43 eq), y CH_3CN anhídro (16 mL) se combinan en un matraz de fondo redondo y la mezcla de reacción se calienta durante la noche a 85°C, con agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de EtOAc y agua Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar 0 30 g (74%) del compuesto 4 como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1 45 (s, 9H), 1 60 (m, 4H), 2 30 (m, 4H), 6 43 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 12 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 49 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 58 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H) HRMS (EI) Calc para $C_{25}H_{28}O_3$ 376 2038 (M^+) Encontrado 376 2046

Etapa 5: Ácido (2E)-3-{4-[Ciclopentilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2propenóico (5)

A una solución enfriada con agua fría de 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[ciclopentilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (4)(0 28 g, 0 74 mmol) en diclorometano (5 mL) se agrega lentamente ácido trifluoroacético (5 mL) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno Después 1 h, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*

para dar un sólido El sólido se disuelve en diclorometano y la solución se concentra *in vacuo* para dar un sólido dorado pálido El sólido se tritura con dietil éter y se filtra para dar el ácido acrílico como un sólido blancuzco El sólido se seca durante la noche bajo vacío a 70°C, sin embargo, ^{1}H NMR indicó que el solvente permaneció en la muestra El sólido se disuelve en metanol y la solución se concentra *in vacuo* para dar un aceite El aceite se disuelve en metanol y la solución se concentra *in vacuo* bajo alto vacío a 60°C para dar un aceite Diclorometano se agrega al aceite y la cristalización se induce con la ayuda de una espátula La suspensión se filtra y el sólido se seca en un horno al vacío durante la noche a 70°C para dar 0 072 g (30%) del compuesto **5** como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1 60 (m, 4H), 2 30 (m, 4H), 6 44 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 13 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H) El compuesto se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{27}H_{36}Si_2O_3$ 464 2203 (M^+) Encontrado 464 2210

Ejemplo 2 (8)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(ciclohexilideno)metil]fenol (6)

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos se agrega

polvo de zinc (1 96 g, 30 mmol) seguido por THF anhídro (40 mL) A la suspensión agitada se agrega lentamente, a través de una jeringa, $TiCl_4$ (1 6 mL, 2 77 g, 14 6 mmol) a temperatura ambiente La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h A la mezcla de reacción en reflujo se agrega una solución de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2) (1 1 g, 3 61 mmol) y ciclohexanona (1 1 mL, 1 04 g, 10 6 mmol) en tetrahidrofuran anhídro (40 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente agua (24 mL) seguido por 10% K_2CO_3 acuoso (24 mL) La mezcla de reacción se filtra a traves de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc y las capas se separan La fase orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 60 40) para dar 1 17 g (95%) del compuesto 6 como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 1 52 (m, 6H), 2 12 (m, 4H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 82 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 97 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 44 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H) HRMS (EI) Calc para $C_{19}H_{19}BrO$ 342 0619 (M^+) Encontrado 342 0627

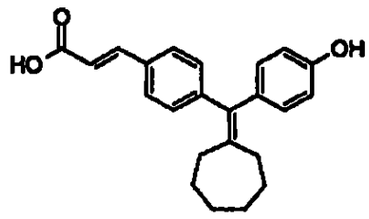
Etapa 2: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (7)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(ciclohexilideno)metil]fenol (6) (0 465 g, 1 35 mmol), tert-butil acrilato (0 58 mL, 0 508 g, 3 96 mmol, 2 9 eq), $Pd(OAc)_2$ (0 03 g, 0 134 mmol, 0 1 eq), trietilamina (0 54 mL, 0 39 g, 3 87 mmol, 2 9 eq), $P(o\text{-}tolil)_3$ (0 08 g, 0 26 mmol, 0 19 eq), y CH_3CN (6 mL) La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 75°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno Cromatografía de capa delgada indica que la reacción no fue completa A la mezcla de reacción se agregan $P(o\text{-}tolil)_3$ (0 087 g, 0 29 mmol, 0 21 eq), tert-butil acrilato (0 58 mL, 0 51 g, 3 96 mmol, 2 9 eq), acetato de paladio II (0 033 g, 0 147 mmol), trietilamina (0 54 mL, 0 39 g, 3 87 mmol), y CH_3CN (2 mL) La mezcla de reacción se calienta a 75°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por tres días La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de EtOAc y H_2O Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con salmuera La solución orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar 0 40 g (76%) del compuesto 7 como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 45 (s, 9H), 1 52 (m, 6H), 2 14 (m, 4H), 6 43 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 48 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H) La muestra se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{28}H_{38}O_3Si$ 462 2590 (M^+) Encontrado 462 2592

Etapa 3: Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico(8)

Una solución de 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (7) (0 24 g, 0 61 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se enfría en un baño de agua fría y se agita bajo una atmósfera de nitrógeno A la solución fría se agrega lentamente ácido trifluoroacético (6 mL) La mezcla de reacción se agita en el baño de agua fría bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 h La mezcla de reacción se concentra para dar el producto crudo como un sólido El producto crudo se disuelve en CH_2Cl_2 y la solución se concentra para dar un sólido El producto crudo se transfiere a un embudo separado con la ayuda de CH_2Cl_2 y H_2O La fase orgánica se remueve y la fase acuosa que contiene sólidos suspendidos se extrae dos veces con CH_2Cl_2 La fase orgánica se remueve y la suspensión acuosa se filtra con la ayuda de H_2O El sólido blanco filtrado se disuelve en CH_2Cl_2 y MeOH y la solución se filtra El filtrado se concentra y el sólido resultante se seca en un horno al vacío para dar 135 mg (67%) del compuesto 8 como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 52 (m, 6H), 2 15 (m, 4H), 6 44 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H), 12 31 (br s, 1H) La muestra se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{28}H_{38}O_3Si_2$ 478 2360 (M+) Encontrado 478 2376

Ejemplo 3 (11)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (9)

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con una barra de agitación magnética, condensador de reflujo, septo de hule, y dos entradas de nitrógeno, se agrega polvo de zinc (13 0 g, 199 mmol) seguido por THF anhídro (200 mL) A la suspensión agitada se agrega lentamente $TiCl_4$ (11 0 mL, 19 0 g, 100 0 mmol) a través de una jeringa (precaución emanación vigorosa) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h A la mezcla de reacción en reflujo se agrega una solución de cicloheptanona (9 0 mL, 8 56 g, 76 3 mmol) y (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2) (6 91 g, 24 9 mmol) en THF (200 mL) lentamente a través de una jeringa La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente El matraz de fondo redondo de tres cuellos se equipa con un embudo de adición y agua (150 mL) se agrega lentamente a la mezcla de reacción seguido por 10% K_2CO_3 acuoso (150 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite El cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y

el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica parcialmente por cromatografía de nivelación en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 95 5) para dar un sólido El sólido se tritura con hexanos y se filtra para dar 6 3 g (71%) del compuesto (9) como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50 (m, 8H), 2 20 (m, 4H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 45 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 9 30 (s, 1H)

Etapa 2: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (10)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (9) (4 0 g, 11 2 mmol), t-butil acrilato (7 2 mL, 6 3 g, 49 2 mmol, 4 4 eq), $Pd(OAc)_2$ (0 52 g, 2 3 mmol, 0 21 eq), Et_3N (9 5 mL, 6 90 g, 68 2 mmol, 6 1 eq), P(o-tolil)$_3$ (1 3 g, 4 2 mmol, 0 38 eq), y CH_3CN (100 mL) La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 75°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se transfiere a un embudo separado con la ayuda de EtOAc y H_2O Las capas se separan, y la fase orgánica se enjuaga con salmuera, seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite rojo-naranja El producto crudo se purifica por cromatografía de nivelación en gel de sílice con hexanos EtOAc (9 1 a 4 1) para dar 4 46 g (98%) del compuesto 10 como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 45 (s, 9H), 1 50 (m, 8H), 2 21 (m, 4H), 6 42 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 65 (d, J =

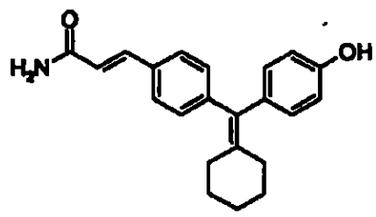
8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 48 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 28 (s, 1H)

Etapa 3. Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (11)

A una mezcla enfriada con agua fría de 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (**10**) (4 42 g, 10 9 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) se agrega lentamente ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtra El sólido filtrado se enjuaga con CH_2Cl_2 y seca para dar 2 2 g del compuesto **11** como un sólido blanco El filtrado se concentra y el producto impuro se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 9 1) para dar un sólido amarillo El sólido se tritura con Et_2O y la suspensión se filtra El sólido filtrado se seca para dar un segundo cultivo del compuesto **11** (354 mg) como un sólido dorado pálido El filtrado de Et_2O observado arriba se concentra *in vacuo* y el producto impuro se cristaliza de hexanos y EtOAc El sólido se seca para dar un tercer cultivo del compuesto **11** (185 mg) como un sólido dorado pálido El producto total de **11** fue 2 74 g (72%) Datos analíticos para los tres grupos fueron comparables Los datos analíticos se presentan en la presente para el primer grupo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50 (m, 8H), 2 21 (m, 4H), 6 43 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 11 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 28 (s, 1H), 12 21 (br s, 1H) LRMS (ESI) *m/z*

347 (M-H)⁻ Anal Calc para $C_{23}H_{24}O_3$ C, 79 28, H, 6 94 Encontrado C, 79 16, H, 6 97

Ejemplo 4 (12)

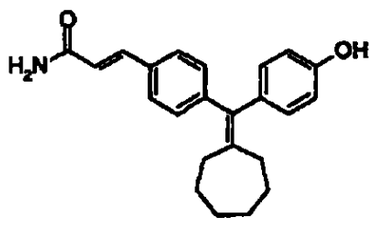


Etapa 1: (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenamida (12)

A una solución agitada de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (0 121 g, 0 63 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0 087 g, 0 644 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0 012 g, 0 098 mmol), piridina (5 mL), y amonio (0 5 M en 1,4-dioxano) (1 4 mL, 0 7 mmol) se agrega una solución de ácido (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (8) (174 mg, 0 52 mmol) en piridina (5 mL) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 4 d La mezcla de reacción se concentra y el producto crudo se divide entre H_2O y CH_2Cl_2 La fase orgánica se separa y se enjuaga con 1 N HCl (ac) seguido por salmuera La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 90 10) para dar el producto deseado El sólido se seca bajo vacío a 70°C para dar 29 mg (17%) del compuesto

12 como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 54 (m, 6H), 2 15 (m, 4H), 6 53 (d, J = 15 8 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 85 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 06 (m, 3H), 7 36 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 50 (br s, 1H), 9 33 (s, 1) El compuesto se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{25}H_{31}NO_2Si$ 405 2124 (M^+) Encontrado 405 2126

Ejemplo 5 (13)

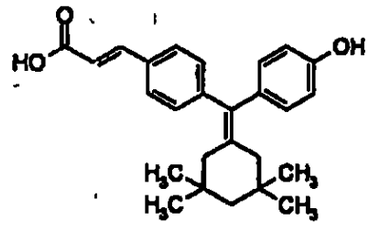


Etapa 1: (2E)-3-4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenamida (13)

A una suspensión agitada de ácido (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (11) (0 23 g, 0 66 mmol) en tolueno (6 mL) se agrega lentamente oxalil cloruro (0 12 mL, 0 175 g, 1 38 mmol, 2 1 eq) seguido por DMF (2-3 gotas) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se agita por 0 25 h Diclorometano (6 mL) se agrega a la mezcla de reacción (para ayudar a la disolución de sólidos) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h Oxalil cloruro (0 12 mL, 0 175 g, 1 38 mmol, 2 1 eq) y DMF (2 gotas) se agregan a la mezcla de reacción y se continúa la agitación por 3 h La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* Tolueno se agrega al cloruro ácido crudo y el solvente se remueve *in vacuo* Al cloruro

ácido crudo se agrega amonio (0 5 M en 1,4-dioxano) (6 mL, 3 mmol, 4 5 eq) seguido por CH_2Cl_2 (5 mL) La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado con la ayuda de CH_2Cl_2 y la solución se enjuaga con agua Las capas se separan y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar la amida cruda como un aceite oro-amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 95 5) para dar un sólido que se seca a 70°C bajo vacío para dar 0 058 g (25%) del compuesto **13** como un sólido dorado ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (m, 8H), 2 22 (m, 4H), 6 53 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 06 (br s, 1H), 7 12 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 35 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 50 (br s, 1H), 9 29 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{23}H_{28}NO_2$ 348 1964 $(M+H)^+$ Encontrado 348 1951

Ejemplo 6 (16)



Etapa 1:4-[(4-Bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (23 4g,

103

0 36mol) en THF (300 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (20 mL, 0 18 mol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 1 h Una solución de (4-bromofenil) (4-hidroxifenil)metanona (2) (10 0 g, 0 036 mol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (16 7g, 0 108 mol) en THF (100 mL) se agrega a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por un adicional de 2 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente La mezcla de reacción se vierte en 10% K_2CO_3 acuoso (1 L) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase acuosa se extrae además con EtOAc (4 x 250 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera (2 x100 mL), seca (Na_2SO_4), filtra, y después el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite oro-amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 1 1) como un eluyente para dar 10 45 g (73%) del compuesto 14 como un sólido blanco ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 95 (s, 6H), 1 31 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 1 99 (s, 2H), 4 67 (s, 1H), 6 76 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 7 41 (d, J = 8 4 Hz, 2H) HRMS (EI) Calc para $C_{23}H_{27}BrO$ 398 1245 (M^+) Encontrado 398 1248

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (15)

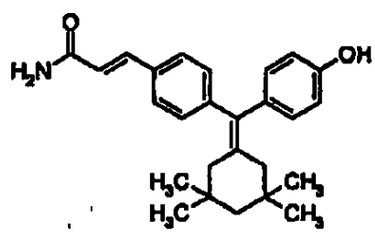
A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (10 2 g, 0 0255 mol), etil acrilato (28 mL, 0 255 mol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 895 g, 1 28 mmol, 5 mol%), Et_3N (17 6 mL, 0 128 mol), y DMF (50 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a 110°C por 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se diluye con Et_2O (200 mL) La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar producto crudo La mezcla de reacción cruda en DMF se diluye con EtOAc (400 mL), se enjuaga con agua (2 x 100mL), salmuera (1 x 100mL), seca (Na_2SO_4), filtra, y después se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (19 1 a 1 1) como un eluyente para dar 8 02 g (75%) del compuesto **15** como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0 88 (s, 6H), 0 91 (s, 6H), 1 31 (s, 2H), 1 35 (t, J = 7 2 Hz, 3H), 1 99 (s, 2H), 2 00 (s, 2H), 4 28 (q, J = 7 2 Hz, 2H), 5 35 (amplio s, 1H), 6 41 (d, J = 16 2 Hz, 1H), 6 77 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 20 (d, J = 8 10 Hz, 1H), 7 44 (d, J = 8 40 Hz, 2H), 7 68 (d, J = 16 2 Hz, 1H) HRMS (EI) Calc para $C_{28}H_{34}O_3$ 418 57 (M^+) Encontrado 419 17 Nota etil acrilato en exceso puede destilarse de la mezcla de reacción antes de elaboración

Etapa 3: Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico (16)

105

A una solución agitada de etil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (**15**) (7 75 g, 0 0185 mmol) en THF (100 mL) y EtOH (100 mL) se agrega lentamente 1 N solución de NaOH (93 mL) a RT La mezcla de reacción se calienta a 70°C y se agita a esa temperatura por 4 5 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después se vierte en 20% HCl acuoso (350 mL) El producto se separa como un sólido blancuzco La suspensión se filtra y el sólido filtrado se seca para dar 6 01 g (83%) del compuesto **16** como un sólido blancuzco mp 219-220°C ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 6H), 0 90 (s, 6H), 1 27 (s, 2H), 1 91 (s, 2H), 1 94 (s, 2H), 6 47 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 68 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 16 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 60 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H), 12 35 (s, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 389 $(M-H)^-$

Ejemplo 7 (17)



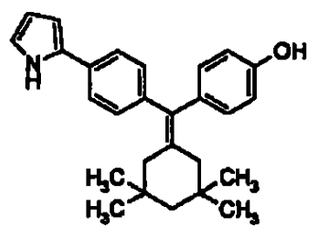
Etapa 1: (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenamida (17)

A una suspensión agitada de ácido (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico (**16**) (0 18 g, 0 46 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a temperatura ambiente se

agrega oxalil cloruro (0 15 mL, 0 218 g, 1 72 mmol, 3 7 eq) seguido por varias gotas de DMF (Nota vigoroso burbujeo ocurrió en la adición de DMF) La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 h y concentra *in vacuo* Tolueno se agrega al cloruro ácido crudo y el solvente se remueve *in vacuo* Al cloruro ácido crudo se agrega amonio (0 5 M en 1,4-dioxano) (6 mL) y la mezcla de reacción turbia se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 h Amonio (0 5 M en 1,4-dioxano) (2 mL) se agrega a la mezcla de reacción y la agitación continúa durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* Amonio (0 5 M en 1,4-dioxano) (8 mL) y CH_2Cl_2 (8 mL) se agregan al residuo El matraz se equipa con a septo de hule y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 d La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y se divide entre CH_2Cl_2 y H_2O Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 Los extractos orgánicos se combinan, se enjuagan con salmuera, secan ($MgSO_4$), filtran, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un sólido amorfo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 19 1) como eluyente para proporcionar el producto que se seca para dar 0 026 g (15%) del compuesto **17** como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 87 (s, 6H), 0 88 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 6 53 (d, J = 15 8 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 06 (br s, 1), 7 14 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 35 (d, J = 15

9 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 50 (br s, 1H), 9 30 (s, 1) HRMS (ESI) Calc para $C_{26}H_{32N}O_2$ 390 2433 $(M+H)^+$ Encontrado 390 2427

Ejemplo 8 (19)



Etapa 1: 1,1-Dimetiletil 2-{4-[(4-hidroxifenil) (3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-1H-pirrola-1-carboxilato (18)

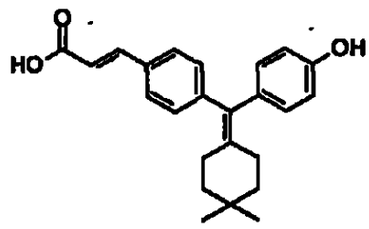
A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 127 g, 0 32 mmoL), ácido 1-N-BOC-pirrola-2-borónico (0 21 g, 1 0 mmoL), éster de titanio(trifenilfosfina)paladio (0) (0 033 g, 0 029 mmoL), 2 M Na_2CO_3 (3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (8 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y se divide entre H_2O y EtOAc La fase orgánica se separa, seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar un aceite naranja-café El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 80 20) para dar 111 mg (72%) del compuesto 18 como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 88 (s, 12H), 1 24 (m, 11H), 1 92 (s, 2H), 1 94 (s, 2H), 6 19 (m, 1H), 6 23 (m,

1H), 6 65 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 21 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 31 (m, 1H), 9 27 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 508 $(M+Na)^+$

Etapa 2: 4-[[4-(1H-Pirrol-2-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (19)

A una solución agitada de 1,1-dimetiletil 2-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-1H-pirrola-1-carboxilato (**18**) (0 087 g, 0 18 mmoL) en THF anhidro (1 8 mL) se agrega lentamente metóxido de sodio (0 5 M en MeOH) (1 4 mL, 0 7 mmoL) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja agitar a RT durante la noche La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C-18 con un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) y 0 05% TFA como un modificador para dar 34 mg (49%) del compuesto **19** como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 87 (s, 6H), 0 88 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 91 (s, 4H), 6 06 (m, 1H), 6 42 (m, 1H), 6 65 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 78 (m, 1H), 6 93 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 49 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 25 (s, 1H), 11 18 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 386 $(M+H)^+$

Ejemplo 9 (22)



109

Etapa 1: 4,4-Dimetilciclohexanona (20)

Este compuesto se prepara de acuerdo al método descrito por H-J Liu, et al , (*Can J Chem* (1988), 66,2345) con modificación A un matraz de fondo redondo de tres cuellos se agrega paladio en carbono (Tipo Degussa, 10% en peso (base seca)) (0 167 g) El matraz se evacua y después se llena con nitrógeno y el ciclo de evacuación/llenado se repite dos veces más Al matraz se agrega una solución de 4,4-dimetil-2-ciclohexeno-1-ona (2 1 mL, 2 0 g, 16 mmol) en EtOAc (100 mL) El matraz se evacua y después se llena con nitrógeno y el ciclo de evacuación/llenado se repite una vez más El matraz se evacua y después se llena con hidrógeno utilizando un balón La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche El matraz se evacua y se llena con nitrógeno La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se concentra para dar 1 63 g (82%) del compuesto 20 como un líquido sin color que se solidifica en un sólido blanco ^{1}H NMR es consistente con aquel reportado en la referencia citada ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 08 (s, 6H), 1 65 (t, J = 6 9 Hz, 4H), 2 33 (t, J = 6 9 Hz, 4H)

Etapa 2: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[(4,4-dimetilciclohexilideno) (4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (21)

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con dos entradas de nitrógeno, condensador de reflujo, septo de hule, y barra de agitación magnética se agregan polvo de zinc (0 53 g, 8 1

110

mmol) y THF (15 mL) A la suspensión agitada se agrega lentamente $TiCl_4$ a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno (Nota ocurrió emanación significativa en la adición de $TiCl_4$) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h A la mezcla de reacción en reflujo se agrega una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (**20**) (0 447 g, 3 54 mmol) y (4-bromofenil) (4-hidroxifenil)metanona (**2**) (0 314 g, 1 13 mmol) en THF (15 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción agitada se agrega agua (8 mL) seguido por 10% K_2CO_3 acuoso (8 mL) La mezcla se filtra a través de un cojinete de Celite El cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y se enjuaga con agua La fase orgánica se separa, se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar un sólido dorado pálido El bromuro de arilo intermediario se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 3 1) para dar 0 381 g de 4-[(4-bromofenil)(4,4-dimetilciclohexilideno)metil]fenol impuro como un aceite Al bromuro de arilo intermediario impuro (0 37 g) se agregan tert-butil acrilato (0 60 mL, 0 525 g, 4 1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 067g, 0 30 mmol), Et_3N (0 84 mL, 0 61 g, 6 03 mmol), P(o-tolil)$_3$ (0 134 g, 0 44 mmol) y CH_3CN (15 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 85°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se

113

transfiere a un embudo separado La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y H_2O Las capas se separan y la fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se filtra Gel de sílice se agrega al filtrado y el solvente se remueve *in vacuo* El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 1 1) como eluyente para dar 0 24 g (51% de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona) del compuesto **21** como un aceite ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 93 (s, 6H), 1 31 (m, 4H), 1 45 (s, 9H), 2 16 (m, 4H), 6 43 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 48 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H) LRMS (ESI)*m/z* 417 $(M-H)^-$

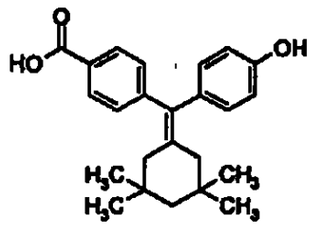
Etapa 3: Ácido (2E)-3-{4-[(4,4-Dimetilciclohexilideno)(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (22)

A una solución agitada de 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[(4,4-dimetilciclohexilideno)(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (**21**) (0 24 g, 0 57 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agrega ácido trifluoroacético (4 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se agita por 1 h y concentra *in vacuo* para dar un aceite El aceite se disuelve en CH_2Cl_2 y el solvente se remueve *in vacuo* para dar un sólido que se seca bajo vacío a 90°C para dar 0 170 g (82%) del compuesto **22** como un sólido dorado pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 93 (s, 6H), 1 31 (m, 4H), 2 16 (m, 4H), 6 44 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 7 9 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H), 12 33 (br s, 1H) El compuesto se sila antes

192

del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{30}H_{42}O_3Si_2$ 506 2673 (M^+) Encontrado 506 2669

Ejemplo 10 (26)



Etapa 1: Metil 4-([4-(metiloxi)fenil]carbonil)benzoato (24)

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnetica se agregan anisol (31 mL, 30 8 g, 0 285 moL) y cloruro de éster monometil de ácido tereftálico (19 6 g, 0 099 moL) El matraz se equipa con un embudo de adición de polvo y entrada de nitrógeno El embudo de adición de polvo se carga con $AlCl_3$ (40 2 g, 0 301 moL) La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua fría y el $AlCl_3$ se agrega lentamente, en porciones con agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno El baño de agua fría se remueve y la mezcla de reacción agitada se deja calentar a temperatura ambiente por 3 5 h La mezcla de reacción viscosa se enfría en un baño de agua fría y se agrega hielo muy lentamente en porciones (Nota HCl significativo se libera en adición de hielo) seguido por la adición lenta de agua fría La mezcla de reacción se solidifica al enfriarse El sólido se filtra, se enjuaga con agua, y se deja permanecer durante la noche a RT El sólido se enjuaga con agua se tritura con hexanos (2 X) para dar un sólido rosa El producto crudo se recristaliza de EtOAc para dar un sólido blanco El sólido se

113

seca para dar 16 0 g (60%) del compuesto **23** como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 84 (s, 3H), 3 88 (s, 3H), 7 08 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 74 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 77 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 8 08 (d, J = 8 3 Hz, 2H)

Etapa 2: Metil 4-[(4-hidroxifenil)carbonil]benzoato (24)

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agrega $AlCl_3$ (32 g, 0 24 moL) seguido por tolueno anhidro (250 mL) El matraz se equipa con un condensador de reflujo y entrada de nitrógeno y la suspensión se agita a RT bajo una atmósfera de nitrógeno A la suspensión agitada se agrega metil 4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil)benzoato (**23**) (16 0 g, 0 059 moL) en porciones a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a 85°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno Después de 2 h, el baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua fría y se agrega hielo muy lentamente en porciones (Nota HCl significativo incluido en la adición de hielo a la mezcla de reacción) seguido por la adición lenta de agua fría La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y agua La fase orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un sólido rojo-café El producto crudo se tritura con hexanos calientes y el sólido café se filtra para dar 14 0 g (93%) del compuesto **24** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 88 (s, 3H), 6 88 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 74 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 8 07 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 10 51 (s,

1H)

Etapa 3: Metil 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzoato (25)

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética, y dos entradas de nitrógeno, se agrega polvo de zinc (14 3 g, 219 mmoL) seguido por THF anhídro (200 mL) La suspensión se agita a RT bajo una atmósfera de nitrógeno y $TiCl_4$ (12 mL, 20 8 g, 109 mmoL) se agrega lentamente a través de una jeringa (Nota la mezcla de reacción se emite y calienta durante la adición de $TiCl_4$) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno Después de 2 h, el baño de aceite se remueve y la reacción se deja permanecer a RT por 10 min El matraz se equipa con un embudo de adición que se carga con una solución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (15 mL, 13 2 g, 85 7 mmoL) y metil 4-[(4-hidroxifenil)carbonil]benzoato (24) (7 0 g, 27 3 mmoL) en THF anhídro (150 mL) El matraz se coloca en el baño de aceite y la solución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona y metil 4-[(4-hidroxifenil)carbonil]benzoato se agrega a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 1 75 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja permanecer a RT por 90 min La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua fría y agua (75 mL) se agrega lentamente a través un embudo de adición seguido por 10% K_2CO_3 acuoso (75 mL) La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con

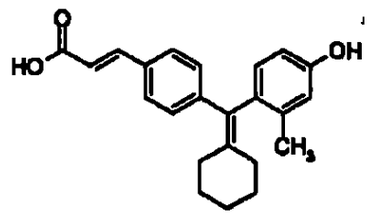
EtOAc El filtrado se divide entre EtOAc y agua La fase orgánica se enjuaga con agua seguido por salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un líquido naranja El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 95 5 a 90 10) para dar 8 09 g (78%) del compuesto **25** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 85 (s, 6H), 0 88 (s, 6H), 1 24 (s, 2H), 1 84 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 3 80 (s, 3H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 25 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 86 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 377 $(M-H)^-$

Etapa 4: Ácido 4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico (26)

A un matraz de fondo redondo se agrega metil 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzoato (25) (8 06 g, 21 mmoL), EtOH (100 mL), y THF (100 mL) A la solución se agrega 1 N NaOH acuoso (200 mL) La mezcla de reacción se agita a 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 h La mezcla de reacción se concentra parcialmente *in vacuo* para remover EtOH y THF La mezcla acuosa se enfría en un baño de agua fría y 1N HCl acuoso se agrega lentamente a pH ~1 La suspensión acuosa ácida se extrae con CH_2Cl_2 (1 x) seguido por EtOAc (3 x) Aquellos extractos de EtOAc que contienen la mayoría de producto, como se indica por TLC, independientemente se enjuagan con salmuera, combinan, secan sobre $MgSO_4$, filtran, y el filtrado se concentra para dar 6 0 g del producto crudo como un sólido dorado pálido El extracto de CH_2Cl_2

observado arriba se concentra para dar 1 9 g del producto crudo como un sólido blancuzco Los dos cultivos de producto crudo se combinan y purifican por cromatografía flash en gel de sílice con CH_2Cl_2 MeOH (95 5) para dar 6 07 g (79%) del compuesto **26** como un sólido blanco Una porción del producto se seca bajo vacío a 90°C para dar los siguientes datos ^1H NMR ^{1H} NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 6H), 0 88 (s, 6H), 1 24 (s, 2H), 1 85 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 22 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 84 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 30 (s, 2H), 12 78 (br s, 1H) El compuesto se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{30}H_{44}O_3Si_2$ 508 2829 (M^+) Encontrado 508 2833

Ejemplo 11 (31)



Etapa 1: (4-Bromofenil)[2-metil-4-(metiloxi)fenil]metanona (27)

A una mezcla de 4-bromobenzoil cloruro (1 12 g, 5 12 mmol) y 3-metil anisol (1 95 mL, 15 47 mmol) a 0°C se agrega $AlCl_3$ (0 83 g, 6 20 mmol) La mezcla se deja calentar a RT durante 12 h con agitación Se agrega agua lentamente, y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 Los orgánicos se secan con $MgSO_4$ y concentran El material crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc hexanos) para producir 1 14 g (73%) del compuesto **27** ^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 2 41 (s, 3H), 3 86 (s, 3H), 6 74 (dd, J = 2 5 Hz, 8 6 Hz, 1H), 6 82 (d, J = 2 6 Hz, 1H), 7 31 (d, J = 8 6 Hz, 1H), 7 58 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 62 (d, J = 8 5 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromofenil)(4-hidroxi-2-metilfenil)metanona (28)

A una solución de (4-bromofenil)[2-metil-4-(metiloxi)fenil]metanona (**27**) (1 12 g, 3 67 mmoL) en benceno (25 mL) se agrega $AlCl_3$ (1 98 g, 14 85 mmol) La mezcla se calienta a 90°C por 3 h En enfriamiento, agua (25 mL) se agrega, y la mezcla se extrae con Et_2O Los orgánicos se secan con $MgSO_4$ y concentran El material crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc hexanos) para producir 1 32 g (86%) del compuesto **28** ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2 26 (s, 3H), 6 63 (dd, J = 2 4 Hz, 8 4 Hz, 1H), 6 72 (d, J = 2 2 Hz, 1H), 7 18 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 55 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 70 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 10 10 (s, 1H)

Etapa 3· 4-[(4-Bromofenil)(ciclohexilideno)metil]-3-metilfenol (29)

A una pasta de polvo de zinc (1 15 g, 17 59 mmol) en THF (10 mL) se agrega $TiCl_4$ (0 90 mL, 8 21 mmol) gota a gota La mezcla se calienta a reflujo por 1 h Una mezcla de ciclohexanona (0 64 mL, 6 17 mmol) y (4-bromofenil) (4-hidroxi-2-metilfenil)metanona (**28**) (0 60 g, 2 06 mmol) en THF (10 mL) se agrega gota a gota y continúa agitándose a reflujo por 20 min En enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte en una solución al 10% K_2CO_3 acuoso La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se seca sobre $MgSO_4$, filtra, y concentra para producir 0 60 g (81 %) del compuesto **29** ^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 50-1 63 (m, 6H), 1 96-2 01 (m, 2H), 2 05 (s, 3H), 2 27-2 28 (m, 2H), 4 54 (s, 1H), 6 60-6 62 (m, 2H), 6 93-6 95 (m, 1H), 6 98 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 35 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 4: Etil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]fenil}-2-propenoato (30)

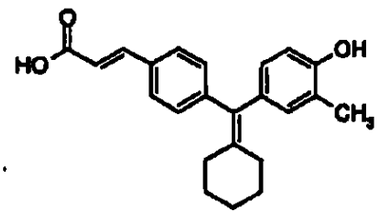
A una solución de 4-[(4-bromofenil)(ciclohexilideno)metil]-3-metilfenol (**29**) (0 60 g, 1 68 mmol) en DMF (6 mL) se agrega etil acrilato (0 54 mL, 4 98 mmol), $P(o\text{-}tolil)_3$ (0 056 g, 0 184 mmol), Et_3N (0 70 mL, 5 02 mmol), y $Pd(OAc)_2$ (0 023 g, 0 10 mmol) La mezcla se calienta a 140°C por 30 min en un microondas En enfriamiento, agua (25 mL) se agrega, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 20 mL) Los orgánicos se combinan, se secan ($MgSO_4$), y concentran El material crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc hexanos) para producir 0 13 g, (60%) del compuesto **30** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 52-1 61 (m, 6H), 1 98-2 01 (m, 2H), 2 06 (s, 3H), 2 32 (m, 2H), 4 24 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 4 78 (s, 1H), 6 36 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 62-6 63 (m, 2H), 6 96 (m, 1H), 7 13 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 63 (d, J = 15 9 Hz, 1H)

Etapa 5: Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]fenil}-2-propenóico (31)

A una solución de etil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]fenil}-2-propenoato (**30**) (0 42 g, 1 11 mmol) en una mezcla de EtOH/THF (1 mL, 4 mL) se agrega una solución acuosa de 5M NaOH (1 4 mL, 7 00 mmol) La mezcla se agita a 85°C por 4 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa

de 5 M HCl La mezcla se extrae con EtOAc (1 x 20 mL) Los orgánicos se enjuagan con agua y salmuera (1 x 10 mL cada uno) y se secan con $MgSO_4$ La concentración produjo 0 39 g (100%) del compuesto **31** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 46-1 58 (m, 6H), 1 91-1 96 (m, 2H), 1 97 (s, 3H), 2 22-2 26 (m, 2H), 6 43 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 53 (m, 2H), 6 83-6 85 (m, 1H), 7 08 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 50 (d, J = 16 2 Hz, 1H), 7 55 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 16 (s, 1H), 12 32 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 349 (M+H)+

Ejemplo 12 (35)



Etapa 1: (4-Bromofenil)(4-hidroxi-3-metilfenil)metanona (32)

A una solución de 4-bromobenzoil cloruro (1 04 g, 4 74 mmol) y o-cresol (0 58 g, 5 33 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agrega $AlCl_3$ (0 76 g, 5 72 mmol) por porciones La mezcla se deja calentar a RT durante 12 h Agua se agrega, y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 Los orgánicos se secan con $MgSO_4$ y concentran El material crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc hexanos) para producir 0 21 g (15%) del compuesto **32** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2 15 (s, 3H), 6 89 (d, J = 8 3 Hz, 1H), 7 46 (dd, J = 2 2 Hz, 8 4 Hz, 1H), 7 54 (d, J = 1 9 Hz, 1H), 7 58 (d, 2H), 7 72 (d, 2H), 10 42 (s, 1H)

Etapa 2: 4-[(4-Bromofenil)(ciclohexilideno)metil]-2-metilfenol (33)

El compuesto del título (**33**) (0 21 g, 82%) se obtiene de **32** en una manera similar previamente reportada para el compuesto **29** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 56-1 62 (m, 6H), 2 18 (s, 3H), 2 21-2 24 (m, 4H), 4 71 (s, 1H), 6 67 (d, J = 7 7, 1H), 6 80 (d, J = 7 9 Hz, 2H), 6 97 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 37 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

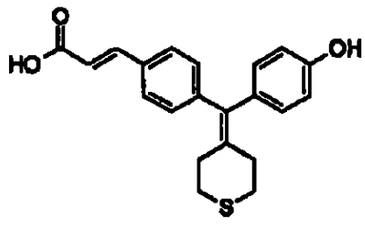
Etapa 3: Etil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-3-metilfenil)metil]fenil}-2-propenoato (34)

El compuesto del título (**34**) (0 13 g, 60%) se obtiene de **33** en una manera similar previamente reportada para el compuesto **30** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 57 (m, 6H), 2 19 (s, 3H), 2 22-2 25 (m, 4H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 4 60 (s, 1H), 6 38 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 68 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 6 81 (m, 1H), 6 83 (s, 1H), 7 12 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 42 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 15 9 Hz, 1H)

Etapa 4: Ácido (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-3-metilfenil)metil]fenil}-2-propenóico (35)

El compuesto del título (**35**) (0 11 g, 96%) se obtiene de **34** en una manera similar previamente reportada para el compuesto **31** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 52 (m, 6H), 2 02 (s, 3H), 2 12-2 15 (m, 4H), 6 44 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 67-6 71 (m, 3H), 7 05 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 56 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 20 (s, 1H), 12 32 (s, 1H) LRMS (APCI) *m/z* 349 $(M+H)^+$

Ejemplo 13 (38)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(tetrahidro-4H-tiopiran-4-ilideno)metil]fenol (36)

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un condensador y una entrada de nitrógeno, $TiCl_4$ (0 51 mL, 4 67 mmol) se agrega lentamente a una suspensión de polvo de zinc (0 63 g, 9 60 mmol) en THF anhídro (13 mL) a temperatura ambiente La reacción se calienta a reflujo por 2 5 h La reacción se quita del baño de aceite µ solución de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2) (0 35 g, 1 26 mmol) y tetrahidrotiopiran-4-ona (0 44 g, 3 79 mmol) en THF anhídro (13 mL) se agrega y la mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y agua (10 mL) se agrega, a través de una jeringa, seguido por adición de 10% K_2CO_3 acuoso (10 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa orgánica se enjuaga con salmuera, seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar un aceite El producto crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice usando un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 75 25) para dar el compuesto 36 como un polvo blanco (0 323 g, 71 %) ^1H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 2 38-2 41 (m, 2H), 2 45-2 47 (m, 2H), 2 62-2 66 (m, 4H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 86 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 47 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 39 (s, 1H)

Etapa 2: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-tiopiran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenoato (37)

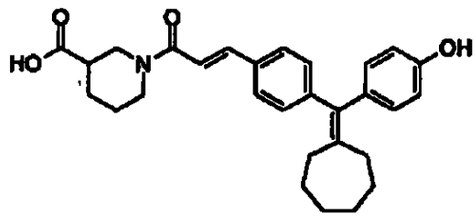
Reactivos **36** (0 32 g, 0 886 mmol), t-butil acrilato (0 78 mL, 5 31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 042 g, 0 186 mmol), $P(o\text{-tolil})_3$ (0 12 g, 0 381 mmol) y Et_3N (0 74 mL, 5 31 mmol) se agregan a un matraz conteniendo CH_3CN (13 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 85°C por 24 h La mezcla de reacción se deja enfriar a RT y se divide entre agua y EtOAc La capa orgánica se separa, se enjuaga con salmuera, seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice usando un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar el compuesto **37** como una espuma amarilla ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 46 (s, 9H), 2 65-2 66 (m, 5H), 6 45 (d, J = 16 Hz, 1H), 6 68 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 87 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 49 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 60 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 37 (s, 1H)

Etapa 3: Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(tetrahidro-4H-tiopiran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico (38)

A una solución enfriada en hielo de **37** (0 16 g, 0 392 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) se agrega TFA (2 mL) lentamente Después de agitar a 0°C por 3 h, la mezcla de reacción se concentra para dar un sólido amarillo El producto crudo se purifica por

cromatografía de columna flash en gel de sílice usando un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 0 100) para dar el compuesto **38** como una espuma amarilla (0 074 g, 54%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2 42-2 46 (m, 4H), 2 63-2 66 (m, 4H), 6 46 (d, J = 16 Hz, 1H), 6 68 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 87 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 39 (s, 1H), 12 38 (s, 1H) LRMS (ESI)*m/z* 353 (M+H)+ HRMS (ESI) Calc para $C_{21}H_{21}O_3S$ 353 1211 (M+H)+ Encontrado 353 1208

Ejemplo 14 (40)



Etapa 1: (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenil cloruro (39)

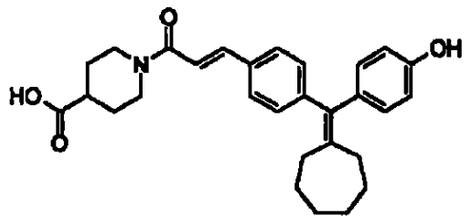
A una mezcla de ácido (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (**11**) (0 3 g, 0 861 mmol) y CH_2Cl_2 seco (5 mL) se agrega oxalil cloruro (0 15 mL, 1 72 mmol) lentamente, seguido por DMF (2 gotas) La mezcla de reacción se vuelve una solución transparente inmediatamente después de la adición de DMF La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h bajo nitrógeno La mezcla de reacción se concentra para dar **39** como un residuo aceitoso que se utiliza sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 53 (s, 8H), 2 21-2 25 (m, 4H), 6 48 (d, J =

16 Hz, 1H), 7 19 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 33 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 45 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 54 (d, J = 16 Hz, 1H), 7 62 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 35 (s, 1H)

Etapa 2: Ácido 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoil)-3-piperidinecarboxílico (40)

A una solución de ácido nipecótico (0 058 g, 0 450 mmol) en agua (0 5 mL) se agrega trietilamina (0 125 mL, 0 899 mmol) seguido por la adición lenta de una solución de **39** (0 15 g, 0 409 mmol) en THF (3 mL) La mezcla de reacción se deja agitar a RT por 24 h A la mezcla de reacción se agrega 1 N HCl a pH de ~1 La mezcla de reacción ácida se extrae con EtOAc El extracto orgánico se enjuaga con salmuera, seca ($Na2SO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para producir un residuo aceitoso El material crudo purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente CH_3CN H_2O (10 90 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar el compuesto **40** como un polvo blanco (87 mg, 47%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 40-1 47 (m, 1H), 1 57 (s, 8H), 1 66-1 73 (m, 2H), 1 96-1 98 (m, 1H), 2 24-2 30 (m, 4H), 2 39-2 44 (m, 1H), 3 14-3 21 (m, 2H), 3 92--3 95 (m, 1H), 4 18-4 22 (m, 1H), 6 69 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 15 3 Hz, 1H), 7 13 (d, J = 8 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 15 5 Hz, 1H), 7 52 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 8 79 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{29}H_{34}NO_4$ 460 2488 $(M+H)^+$ Encontrado 460 2490

Ejemplo 15 (41)

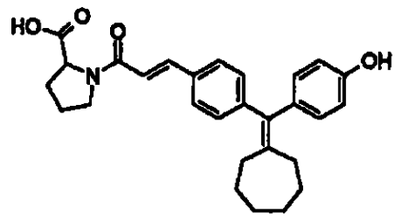


Etapa 1: Ácido 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoil)-4-piperidinecarboxílico (41)

A una solución de ácido isonipecótico (0 057 g, 0 44 mmol) en agua (0 5 mL) se agrega Et_3N (0 12 mL, 2 2 eq) seguido por una solución de **39** (0 147 g, 0 399 mmol) en THF seco (3 mL) La mezcla de reacción se agita a RT bajo nitrógeno por 24 h Ácido isonipecótico (1 1 eq, 0 44 mmol) se agrega y la mezcla de reacción se agita a RT por 24 h La mezcla de reacción se calienta a 45°C por 1 3 h y después se calienta a 55°C por 24 h La mezcla de reacción se deja enfriar a RT A la mezcla de reacción se agrega 1 N HCl a pH de ~1 La mezcla de reacción ácida se extrae con EtOAc La capa orgánica se enjuaga con salmuera, seca (Na_2SO_4), se filtra, y el filtrado se concentra El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente CH_3CN H_2O (10 90 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar el compuesto **41** como un polvo (0 018 g, 10%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (s, 9H), 1 82-1 85 (m, 2H), 2 19-2 23 (m, 4H), 2 78-2 81 (m, 1H), 3 13-3 16 (m, 1H), 4 12-4 15 (m, 1H), 4 25-4 28 (m, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 15 4 Hz, 1H), 7 40 (d, J = 15 4 Hz, 1H), 7 59

(d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 28 (s, 1H), 12 24 (d, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{28}H_{34}NO_4$ 460 2488 $(M+H)^+$ Encontrado 460 2497

Ejemplo 16 (42)

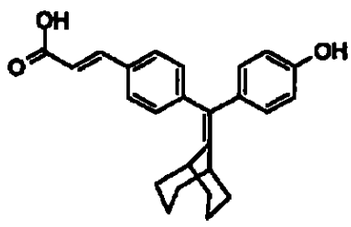


Etapa 1: 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenil)prolina (42)

A una solución de L-prolina (0 051 g, 0 44 mmol) en agua (0 5 mL) se agrega Et_3N (0 12 mL, 2 2 eq) seguido por una solución de **39** (0 147 g, 0 399 mmol) en THF seco (3 mL) La mezcla de reacción se agita a RT bajo nitrógeno por 24 h L-prolina (0 44 mmol, 1 1 eq) se agrega y la mezcla de reacción se deja agitar por otras 24 h La mezcla de reacción se calienta a 45°C por 1 3 h y después se calienta a 55°C por 24 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega 1 N HCl a un pH de ~1 La mezcla de reacción ácida se extrae con EtOAc La capa orgánica se separa, se enjuaga con salmuera, seca (Na_2SO_4), se filtra, y el filtrado se concentra El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente CH_3CN H_2O (10 90 a 100 0) y 0 05% TFA como un modificador para dar un polvo (0 052 g, 30%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 56 (s, 8H), 1 92 (s, 3H), 2 21-2 29 (m, 5H), 3 64 (s, 3H), 4 48 (s, 1H), 6 69 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 81 (br, 1H), 6 93 (d, J =

8 5 Hz, 2H), 7 14 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 42 (d, J = 15 4 Hz, 1H), 7 50 (d, J = 7 9 Hz, 2H) HRMS (ESI) Calc para $C_{28}H_{32}NO_4$ 446 2331 $(M+H)^+$ Encontrado 446 2321

Ejemplo 17 (45)



Etapa 1: 4-[Biciclo [3.3.1]non-9-ilideno(4-bromofenil)metil]fenol (43)

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno, $TiCl_4$ (0 51 mL, 4 67 mmol) se agrega lentamente a una suspensión de polvo de zinc (0 63 g, 9 60 mmol) en THF seco (13 mL) a temperatura ambiente La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 5 h La mezcla de reacción se quita del baño de aceite y una solución de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2) (0 35 g, 1 26 mmol) y biciclo [3 3 1]nonan-9-ona (0 52 g, 3 79 mmol) en THF seco (13 mL) se agrega La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h La mezcla de reacción se deja enfriar a RT Agua (10 mL) se agrega a la mezcla de reacción a través de una jeringa seguido por 10% K_2CO_3 (10 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite El cojinete de Celite se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa orgánica se

enjuaga con salmuera, seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar un residuo aceitoso El producto crudo se absorbe en sílice y se purifica por cromatografía de columna flash usando SiO_2 y un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 75 25) para dar el compuesto **43** como un polvo blanco (0 32 g, 67%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50-1 54 (m, 2H), 1 71-1 73 (m, 8H), 1 93-1 99 (m, 2H), 2 60 (s, 1H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 87 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 46 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 32 (s, 1H)

Etapa 2: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[biciclo[3.3.1]non-9-ilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (44)

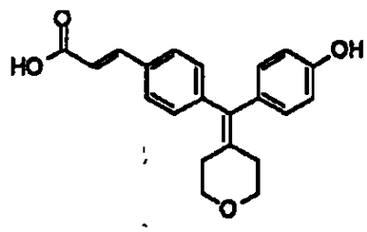
Compuesto **43** (0 32 g, 0 834 mmol), t-butil acrilato (0 734 mL, 5 01 mmol), P(o-tolil)$_3$ (0 11 g, 0 359 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 0394 g, 0 175 mmol) y Et_3N (0 7 mL, 5 01 mmol) se agregan a un matraz conteniendo CH_3CN (13 mL) y la mezcla de reacción agitada se calienta a 85°C por 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a RT y después de divide entre agua y EtOAc Las capas se separan, y la fase orgánica se enjuaga con salmuera, seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar un residuo aceitoso El aceite crudo se absorbe en sílice y se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar el compuesto **44** como una espuma amarilla (0 33 g, 92%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 45-1 53 (m, 10H), 1 72-1 73 (m, 7H), 1 96-2 01 (m, 2H), 2 53-2 64 (m, 4H), 6 42 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 87 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 08 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 48 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 57

(d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 30 (s, 1H)

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[biciclo[3.3.1]non-9-ilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (45)

A una solución enfriada con hielo de **44** (0 32 g, 0 755 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agrega TFA (4 mL) lentamente La mezcla de reacción agitada se deja calentar a RT durante un periodo de 3 h La mezcla de reacción se concentra para dar un sólido amarillo El sólido se disuelve en tolueno, y la solución se concentra para dar un polvo El polvo se tritura con CH_2Cl_2 y se seca para dar el compuesto **45** como un polvo dorado (0 21 g, 74%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50-1 53 (m, 2H), 1 72 (s, 8H), 1 93-2 01 (m, 2H), 2 53-2 60 (m, 2), 6 43 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 88 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 30 (s, 1H), 12 33 (s, 1H) El compuesto se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{31}H_{42}O_3Si_2$ 518 2673 (M^+) Encontrado 518 2685

Ejemplo 18 (48)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenol (46)

Polvo de zinc (0 759 g, 11 6 mmol) se suspende en THF (13 mL) $TiCl_4$ (0 640 mL, 5 84 mmol) se agrega gota a gota y la

mezcla resultante se calienta a reflujo por 60 min Una solución de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (**2**) (0 404 g, 1 46 mmol) y tetrahidropiran-4-ona (0 405 mL, 4 38 mmol) en THF (2 mL) se agrega La mezcla resultante se calienta a reflujo por 2 h, entonces se deja enfriar a RT Una solución acuosa al 10% de K_2CO_3 (25 mL) se agrega y la mezcla se filtra a través de un cojinete de Celite El filtrado se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 mL) Los orgánicos se enjuagan con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), después se secan ($MgSO_4$) y concentran El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice (cartucho Isco Sg100c, RediSep 12 g y un gradiente consistiendo de 10% EtOAc hexanos por 5 min, 10% a 30% EtOAc hexanos durante 15 min, entonces 30% EtOAc hexanos por 5 min) para proporcionar 0 31 g (62%) del compuesto **46** como un sólido blanco ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7 41 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 6 97 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 75 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 4 97 (s, 1H), 3 72 (dd, J = 10 0,5 0 Hz, 4H), 2 40 (t, J = 5 0 Hz, 2H), 2 36 (t, J = 5 0 Hz, 2H)

Etapa 2: tert-Butil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}prop-2-enoato (47)

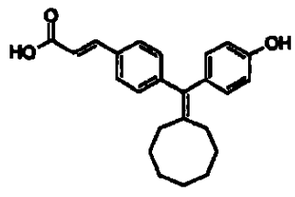
4-[(4-Bromofenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenol (**47**) (0 106 g, 0 307 mmol) se disuelve en DMF (1 mL) tert-Butil acrilato (0 090 mL, 0 614 mmol), P(o-tolil)$_3$ (0 0099 g, 0 0325 mmol) y Et_3N (0 130 mL, 0 933 mmol) se agregan seguido por $Pd(OAc)_2$ (0 0037 g, 0 0165-mmol) La mezcla se calienta a 160°C en un sintetizador de microondas por 30 min entonces se enfría a RT Agua

(20 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 10 mL) Los orgánicos se secan ($MgSO_4$) y concentran El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice (cartucho Isco Sg100c, RediSep 12 g, 15% EtOAc hexanos por 5 min, 15% a 40% EtOAc hexanos durante 15 min, 40% EtOAc hexanos por 5 min para producir 0 071 g (59%) de **47** como un sólido blanco ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7 55 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 41 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 97 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 32 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 5 01 (s, 1H), 3 74 (m, 4H), 2 40 (dd, J = 11 1, 5 6 Hz, 4H), 1 53 (s, 9H)

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil} prop-2-enóico (48)

tert-Butil (2E)-3{4-[(4-hidroxifenil))tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil} prop-2-enoato (**47**) (0 071 g, 0 182 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (1 mL) y TFA (1 mL) La solución se agita a RT por 4 h, entonces se concentra El residuo se recristaliza de EtOAc para proporcionar 0 020 g (33%) del compuesto **48** como un sólido dorado ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12 34 (s, 1H), 9 37 (s, 1H), 7 58 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 07 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 85 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 45 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 3 59 (m, 4H), 2 25 (m, 4H) LRMS (ESI) *m/z* 335 (M-H)$^-$

Ejemplo 19 (51)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)ciclooctilideno)metil]fenol (49)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **46**, polvo de zinc (0 764 g, 11 7 mmol), $TiCl_4$ (0 640 mL, 5 84 mmol), (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (**2**) (0 404 g, 1 46 mmol) y ciclooctanona (0 580 mL, 4 40 mmol), produjeron 332 mg (61%) del compuesto **49** como un sólido blanco ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7 39 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 74 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 61 (s, 1H), 2 25 (m, 4H), 1 63 (m, 2H), 1 52 (m, 8)

Etapa 2: tert-Butil (2E)-3-{4-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil} prop-2-enoato (50)

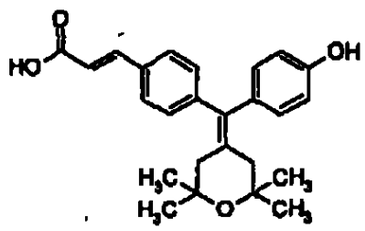
Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **47**, 4-[(4-bromofenil)ciclooctilideno)metil]fenol (**49**) (0 105 g, 0 283 mmol), tert-butil acrilato (0 084 mL, 0 573 mmol), $P(o\text{-}tolil)_3$ (0 0097 g, 0 0319 mmol), Et_3N (0 125 mL, 0 897 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 0042 g, 0 0187 mmol) y DMF (1 5 mL) produjeron 0 059 g (49%) del compuesto **50** como un sólido blanco ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7 54 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 41 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 75 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 30 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 4 73 (s, 1H), 2 27 (m, 4H), 1 64 (m, 2H), 1 57 (m, 8H), 1 52 (s, 9H)

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[Ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}prop-2-enóico (51)

tert-Butil (2E)-3-{4-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}prop-2-enoato (**50**) (0 0586 g, 0 140 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (1 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL)

La solución se agita a RT por 4 h, entonces se concentra El residuo se recristaliza de EtOAc para proporcionar el compuesto **51** (0 013 g, 25%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12 32 (s, 1H), 9 27 (s, 1H), 7 58 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 51 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 14 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 43 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 2 18 (m, 4H), 1 59 (m, 2H), 1 45 (m, 8H) LRMS (ESI) *m/z* 361 (M-H)$^-$

Ejemplo 20 (55)



Etapa 1: 2,2,6,6-Tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (52)

Forona (9 967 g, 72 1 mmol) se suspende en 1 N ácido hidroclórico acuoso (100 mL) La mezcla se calienta a 40°C por 7 días, entonces se enfría a RT La mezcla se extrae con éter (3 x 25 mL) Los orgánicos se secan ($MgSO_4$) y concentran El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice (Isco Sg100c, Cartucho RediSep 120 g, 5% EtOAc hexanos por 5 min, 5% a 15% EtOAc hexanos durante 10 min, 15% EtOAc por 5 min, 15% a 25% EtOAc hexanos durante 10 min, 25% EtOAc hexanos por 5 min) para proporcionar **52** (2 80 g, 25%) como un líquido amarillo pálido ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2 43 (s, 4H), 1 32 (s, 12H)

Etapa 2. 4-[(4-Bromofenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-

134

Iilideno)metil]fenol (53)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **46**, polvo de zinc (0 957 g, 14 6 mmol), $TiCl_4$ (0 800 mL, 7 30 mmol), (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (**2**) (0 512 g, 1 85 mmol) y 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (**52**) (0 851 mL, 5 45 mmol), proporcionaron 0 564 g (76%) de **53** como un sólido espumoso blanco ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7 41 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 4 99 (s, 1H), 2 24 (s, 2H), 2 20 (s, 2H), 1 22 (s, 6H), 1 21 (s, 6H)

Etapa 3: Etil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil} prop-2-enoato (54)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **47**, 4-[(4-bromofenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenol (**53**) (0 152 g, 0 379 mmol), etil acrilato (0 125 mL, 1 15 mmol), $P(o\text{-tolil})_3$ (0 0126 g, 0 041 mmol), Et_3N (0 160 mL, 1 15 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 0044 g, 0 020 mmol) y DMF (1 5 mL) proporcionaron 0 110 g (69%) del compuesto **54** como un sólido blanco ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7 65 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 45 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 18 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 77 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 40 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 4 84 (s, 1H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 2 25 (s, 2H), 2 24 (s, 2H), 1 34 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 23 (s, 6H), 1 22 (s, 6H)

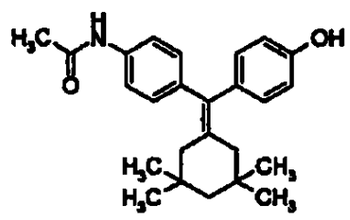
Etapa 4: ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-iIideno)metil]fenil} prop-2-enóico

135

(55)

Etil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil} prop-2-enoato (54) (0 1095 g, 0 260 mmol) se disuelve en etanol (5 mL) Hidróxido de potasio (0 260 mL de 3 M solución acuosa, 0 780 mmol) se agrega y la mezcla se calienta a 75°C por 2 5 h La solución se enfría a RT y concentra Agua (25 mL) se agrega y la mezcla se extrae con éter (10 mL) Los orgánicos se desechan y la capa acuosa se trata con 1 N HCl acuoso a pH = 3 La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno (3 x 10 mL) Los orgánicos se secan (Na_2SO_4) y concentran para proporcionar 0 097 g (95%) del compuesto 55 como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 12 33 (s, 1H), 9 34 (s, 1H), 7 59 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 15 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 44 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 2 14 (s, 2H), 2 11 (s, 2H), 1 11 (s, 6H), 1 10 (s, 6H) LRMS (ESI) *m/z* 391 (M-H)$^-$

Ejemplo 21 (58)



Etapa 1: N-(4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil} fenil) acetamida (56)

Un matraz de fondo redondo se carga con 4-acetamidobenzoil cloruro (0 95 g, 4 57 mmol), anisol (0 60 mL, 5 48

136

mmoL) y CH2Cl2 (15 mL) Se enfría en un baño de hielo, $AlCl_3$ (0 93 g, 6 85 mmol) se agrega en porciones La mezcla se agita a 0°C por 4 h La solución café obscura resultante se vierte en 1N HCl (25 mL) con hielo y la mezcla se extrae con EtOAc (2 x 60 mL) El extracto de EtOAc combinado se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar un sólido café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con hexanos EtOAc (1 1) para dar 0 55 g (45%) del compuesto **56** como un sólido café mp 160-162°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 22 (s, 3H), 3 88 (s, 3H), 6 96 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 34 (br s, 1H), 7 55-7 65 (m, 2H), 7 77 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 79 (d, J = 8 8 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 270 $(M+H)^+$, 268 $(M-H)^-$

Etapa 2: N-{4-[[4-(metiloxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acetamida (E)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 39 g, 5 94 mmol) en THF (15 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 33 mL, 2 97 mmol) a través de una jeringa a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de N-(4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}fenil)acetamida (**56**) (0 20 g, 0 74 mmol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (0 35 g, 2 23 mmol) en THF (4 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (15 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se

137

enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, seca (Na_2SO_4) filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 40% EtOAc hexanos para dar 0 27 g (93%) del compuesto **57** como aceite viscoso sin color ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 27 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 1 97 (s, 2H), 2 16 (s, 3H), 3 78 (s, 3H), 6 80 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 06 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 8 5 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 392 $(M+H)^+$, 390 $(M-H)^-$

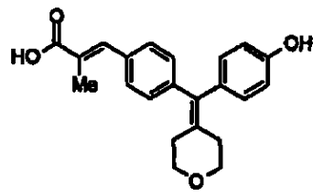
Etapa 3: N-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acetamida (58)

N-{4-[[4-(metiloxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acetamida (57 (0 27 g, 0 69 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (25 mL) La mezcla se enfría a -10°C en un baño de hielo-acetona A esta solución se agrega 1 M BBr_3 en CH_2Cl_2 (2 1 mL, 2 07 mmol) La mezcla de reacción se agita a -10°C a 0°C por 3 h, después se vierte en hielo, extrae con EtOAc (2 x 60 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera y seca sobre Na_2SO_4 En concentración y trituración con 1 1 hexanos CH_2Cl_2, compuesto **58** se obtiene como un sólido café claro (0 10 g, 39%) mp 118-121°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 85 (s, 6H), 0 86 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 87 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 1 98 (s, 3H), 6 64 (d, J =

138

8 3 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 00 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 44 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 9 24 (s, 1H), 9 84 (s, 1H), LCMS (ES) *m/z* 378 $(M+H)^+$, 376 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{25}H_{31\ N}O_2$ $1/3H_2O$ C, 78 29, H, 8 32, N, 3 65, Encontrado C, 78 33, H, 8 26, N, 3 62

Ejemplo 22 (60)



Etapa 1: tert-Butil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metilprop-2-enoato (59)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 47, de 4-[(4-bromofenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenol (**46**) (0 101 g, 0 293 mmol), tert-butil metacrilato (0 095 mL, 0 585 mmol), P(o-tolil)$_3$ (0 0092 g, 0 0302 mmol), Et_3N (0 125 mL, 0 897 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 0038 g, 0 0169 mmol) y DMF (1 5 mL) produjeron el compuesto **59** (0 070 g, 59%) como un sólido blanco ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7 55 (s, 1H), 7 31 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 11 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 98 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 4 91 (s, 1H), 3 73 (m, 4H), 2 41 (m, 4H), 1 58 (s, 3H), 1 54 (s, 9H)

Etapa 2: ácido (2E)-3-(4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metilprop-2-enóico (60)

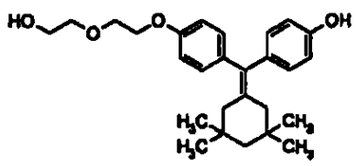
tert-Butil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metilprop-2-enoato (**59**) (0 0702 g, 0 173 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (1 mL) y TFA (1 mL) La solución se agita a RT

141

139

por 4 h, entonces se concentra El residuo se tritura con CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto **60** (0 029 g, 47%) como un sólido dorado ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12 49 (brs, 1H), 9 38 (s, 1H), 7 54 (s, 1H), 7 40 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 11 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 87 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 68 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 3 60 (m, 4H), 2 25 (m, 4H), 2 01 (s, 3H) LRMS (ESI) *m/z* 349 $(M-H)^-$

Ejemplo 23 (62)



Etapa 1: [4-({2-[(2-Hidroxietil)oxi]etil}oxi)fenil](4-hidroxifenil)metanona (61)

A una solución de 4,4'-dihidroxibenzofenona (3 0 g, 13 9 mmol) en DMF (30 mL) se agrega Cs_2CO_3 (13 55 g, 41 6 mmol) La mezcla se calienta a 80°C bajo nitrógeno por 1 h La reacción agitada se enfría a temperatura ambiente y NaI (2 08 g, 13 9 mmol) se agrega, seguido por adición gota a gota de una solución de 2-(2-cloroetoxi)etanol (1 63 mL, 15 3 mmol) en DMF (7 mL) La mezcla de reacción se calienta a 80°C bajo nitrógeno durante la noche La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se enfría con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL), entonces se extrae con EtOAc (3 X 60 mL) Las capas orgánicas se combinan y se enjuagan con agua, salmuera, y se secan sobre Na_2SO_4, después se concentran en un aceite café claro que se purifica además por cromatografía en una

142

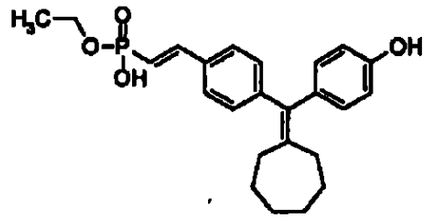
columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 95% EtOAc hexanos para dar un aceite café claro que contiene algo de DMF El residuo se disuelve en EtOAc (100 mL) y además se enjuaga con agua (2 X 50 mL), $CuSO_4$ acuoso saturado (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL) La solución de EtOAc se seca (Na_2SO_4) y concentra a 15 mL y 30 mL de hexanos se agregan Un sólido blanco se precipita y se enjuaga con 1 1 hexanos EtOAc para dar el compuesto **61** (1 90 g, 45%) mp 126-127°C ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3 60-3 65 (m, 2H), 3 65-3 70 (m, 2H), 3 85-3 90 (m, 2H), 4 20-4 25 (m, 2H), 6 87 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 67 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 73 (d, J = 8 8 Hz, 2H) LRMS (APCI) *m/z*, 303 $(M+H)^+$, 301 $(M-H)^-$

Etapa 2: 4-[[4-({2-Hidroxietil)oxi]etil}oxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (62)

A una suspensión agitada de Zn (0 59 g, 9 00 mmol) en THF (10 mL) se agrega $TiCl_4$ (0 50 mL, 4 50 mmol) gota a gota La mezcla se refluye bajo nitrógeno por 2 5 h Después de enfriar a temperatura ambiente, una solución de **61** (0 34 g, 1 12 mmol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (0 53 g, 3 37 mmol) en THF (15 mL) se agrega y la mezcla de reacción se refluye por un adicional de 2 5 h Enfriada a temperatura ambiente, la reacción se enfría con 10% K_2CO_3 (20 mL) La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado, las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (50 mL) Los extractos orgánicos

combinados se enjuagan con salmuera, secan (Na_2SO_4) y concentran para dar un aceite amarillo pálido El residuo se purifica además por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 55 % EtOAc hexanos para dar **62** como un sólido blanco (0 36 g, 75%) mp 122-124°C ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 28 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 1 98 (s, 2H), 3 60-3 65 (m, 2H), 3 65-3 70 (m, 2H), 3 80-3 85 (m, 2H), 4 05-4 15 (m, 2H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 83 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 8 6 Hz, 2H) LRMS (APCI) *m/z* 425 $(M+H)^+$, 423 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{27}H_{36}O_4$ C, 76 38, H, 8 55, Encontrado C, 76 17, H, 8 65

Ejemplo 24 (64)



Etapa 1: Dietil (E)-2-{-4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil fenil)etenilfosfonato (63)

Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto **47**, de 4-[(4-bromofenil)cicloheptilideno)metil]fenol (**9**) (0 146 g, 0 409 mmol), dietil vinilfosfonato (0 190 mL, 1 24 mmol), $P(o\text{-tolil})_3$ (0 0123 g, 0 0404 mmol), Et_3N (0 170 mL, 1 22 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0 0046 g, 0 0205 mmol) y DMF (1 5 mL) produjeron 63 (0 0502 g, 28%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9 28 (s, 1H), 7 57 (d, J = 8 3 Hz,

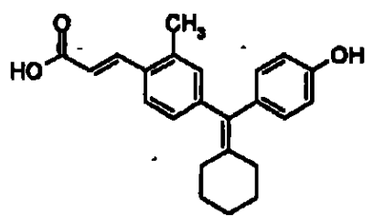
142

2H), 7 30 (dd, J = 22 7, 17 6 Hz, 1H), 7 11 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 48 (dd, J = 22 7, 17 6 Hz, 1H), 4 01-3 91 (m, 4H), 2 20 (m, 4H), 1 50 (m, 8H), 1 21 (m, 6H)

Etapa 2: Etil hidrógeno (E)-2-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil} etenilfosfonato (64)

A una solución de dietil (E)-2-{-4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}etenilfosfonato (63) (0 051 g, 0 115 mmol) en EtOH (4 mL) se agrega NaOH acuoso (1 mL de 5M solución, 5 mmol) La solución se calienta a reflujo por 4 h, entonces se enfría a RT y concentra El residuo se disuelve en agua (1 mL) y el pH se ajusta a ~2 con 1N HCl acuoso La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 10 mL) Los orgánicos se secan (Na_2SO_4) y concentran para proporcionar el compuesto 64 (0 041 g, 86%) como un sólido amarillo ceroso ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9 28 (s, 1H), 7 53 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 20 (dd, J = 22 0 Hz, 17 6 Hz, 1H), 7 10 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 41 (t, J = 17 6 Hz, 1H), 3 90-3 84 (m, 2H), 2 20 (m, 4H), 1 50 (m, 8H), 1 18 (t, J = 6 9 Hz, 3H) LRMS (ESI) *m/z* 411 $(M-H)^-$

Ejemplo 25 (69)



Etapa 1: (4-Bromo-3-metilfenil)(4-metoxifenil)metanona (65)

$AlCl_3$ (3 63 g, 27 2 mmol) se agrega en porciones a 4-

bromo-3-metilbenzoil cloruro (5 30 g, 22 7 mmol) disuelto en anisol (7 mL) a 0°C La mezcla de reacción se calienta a RT, agita por 1 h, y entonces se enfría a 0°C Agua (200 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con éter (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (250 mL), salmuera (250 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración se sigue por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 6 42 g (93%) de **65** como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 45 (s, 3H), 3 88 (s, 3H), 6 96 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 40 (d, J = 8 1 Hz, 1H), 7 62 (m, 2H), 7 79 (d, J = 8 8 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromo-3-metilfenil)(4-hidroxifenil)metanona (66)

Una mezcla de **65** (2 00 g, 6 55 mmol) y $AlCl_3$ (3 50 g, 26 2 mmol) se refluye en benceno (50 mL) por 3 h y entonces se enfría a RT Agua (100 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración proporcionó 1 78 g (93%) de **66** que se utiliza sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 45 (s, 3H), 5 68 (br s, 1H), 6 90 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 40 (dd, J = 8 2 Hz, 1 8 Hz, 1H), 7 63 (m, 2H), 7 75 (d, J = 8 6 Hz, 2H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromo-3-metilfenil) (ciclohexilideno)metil]fenol (67)

Tetracloruro de titanio (2 70 mL, 24 5 mmol) se agrega gota a gota a una suspensión de polvo de zinc (3 24 g, 49 5 mmol) en THF anhídro (60 mL) a RT Después de refluir por 1 h, una mezcla de **66** (1 78 g, 6 11 mmol) y ciclohexanona (1 80 g, 18 3 mmol) disuelta

en THF (20 mL) se agrega gota a gota El reflujo se continua por 30 min La mezcla de reacción se enfría a RT y se filtra a través de Celite Agua (250 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 1 85 g (85%) de **67** como un sólido naranja ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 58 (m, 6H), 2 20 (m, 4H), 2 32 (s, 3H), 5 95 (br s, 1H), 6 73 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 79 (dd, J = 8 1 Hz, 2 0 Hz, 1H), 6 95 (m, 3H), 7 40 (d, J = 8 1 Hz, 1H)

Etapa 4: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-metilfenil}-2-propenoato (68)

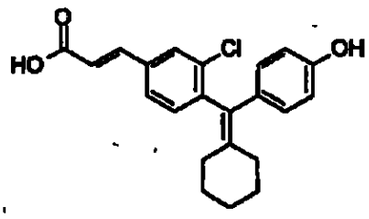
Una mezcla de 67 (380 mg, 1 06 mmol), tert-butil acrilato (0 369 mL, 2 55 mmol), $Pd(OAc)_2$ (15 0 mg, 0 067 mmol), P(o-tolil)$_3$ (40 0 mg, 0 131 mmol), y Et_3N (0 520 mL, 3 73 mmol) se calienta bajo irradiación de microondas a 140°C por 30 min Agua (30 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 20 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (30 mL), salmuera (30 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5·1 hexanos EtOAc) proporcionó 220 mg (51%) de **68** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 52 (s, 9H), 1 58 (m, 6H), 2 22 (m, 4H), 2 34 (s, 3H), 4 85 (s, 1H), 6 25 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 74 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90-6 97 (m, 4H), 7 44 (d, J = 8 1 Hz, 1H), 7 84 (d, J = 16 0 Hz, 1H)

Etapa 5: ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-

metilfenil}-2-propenóico (69)

Ácido trifluoroacético (2 0 mL) se agrega gota a gota a **68** (210 mg, 0 519 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C La mezcla de reacción se agita a RT por 3 h y los volátiles se remueven bajo presión reducida El residuo se cromatografía en gel de sílice (20 1 CH_2Cl_2 MeOH) y se recristaliza (EtOAc hexanos) para dar 138 mg (76%) de **69** como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (br s, 6H), 2 13 (m, 4H), 2 30 (s, 3H), 6 35 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 82-6 91 (m, 4H), 7 59 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 7 75 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 9 31 (s, 1H), 12 36 (br s, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 349 $(M+H)^+$

Ejemplo 26 (74)



Etapa 1: (4-Bromo-2-clorofenil)(4-metoxifenil)metanona (70)

Oxalil cloruro (4 10 mL, 47 3 mmol) se agrega gota a gota a ácido 4-bromo-2-clorobenzóico (5 57 g, 23 7 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (100 mL) Después de agitar durante la noche a RT, oxalil cloruro adicional (2 05 mL, 23 7 mmol) se agrega y la mezcla de reacción se refluye por 26 h Los volátiles se remueven y el residuo se disuelve en anisol (10 mL) y se enfría a 0°C $AlCl_3$ (4 50 g, 33 7 mmol) se agrega en porciones y la mezcla de reacción se agita por 2

h Agua (200 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (250 mL), salmuera (250 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 6 60 g (90%) de 70 como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 87 (s, 3H), 6 93 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 8 1 Hz, 1H), 7 50 (dd, J = 8 1 Hz, 1 8 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 1 8 Hz, 1H), 7 76 (d, J = 8 8 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromo-2-clorofenil)(4-hidroxifenil)metanona (71)

Una mezcla de 70 (2 00 g, 6 14 mmol) y $AlCl_3$ (3 50 g, 26 2 mmol) se refluye en benceno (50 mL) por 3 h y entonces se enfría a RT Agua (100 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 1 42 g (74%) de 71 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5 97 (br s, 1H), 6 89 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 8 1 Hz, 1H), 7 50 (dd, J = 8 1 Hz, 1 7 Hz, 1H), 7 64 (d, J = 1 7 Hz, 1H), 7 73 (d, J = 8 8 Hz, 2H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromo-2-clorofenil) (ciclohexilideno)metil]fenol (72)

$TiCl_4$ (2 01 mL, 18 2 mmol) se agrega gota a gota a una suspensión de polvo de zinc (2 41 g, 36 9 mmol) en THF anhídro (60 mL) a RT Después de refluir por 1 h, una mezcla de 71 (1 42 g, 4 56 mmol) y ciclohexanona (1 34 g, 13 7 mmol) disuelto en THF (20 mL) se agrega gota a gota El reflujo se continua por 30 min La mezcla de

147

reacción se enfría a RT y se filtra a través de Celite Agua (250 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 1 61 g (93%) del compuesto 72 como un aceite verde claro ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 59 (m, 6H), 1 97 (m, 2H), 2 28 (m, 2H), 4 93 (br s, 1H), 6 72 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 04 (m, 3H), 7 32 (dd, J = 8 2 Hz, 2 0 Hz, 1H), 7 51 (d, J = 2 0 Hz, 1H)

Etapa 4: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{3-cloro-4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)-metil]fenil}-2-propenoato (73)

Una mezcla de **72** (459 mg, 1 22 mmol), tert-butil acrilato (0 369 mL, 2 55 mmol), $Pd(OAc)_2$ (15 0 mg, 0 067 mmol), P(o-tolil)$_3$ (40 0 mg, 0 131 mmol), y Et_3N (0 520 mL, 3 73 mmol) se calienta bajo irradiación de microondas at 140°C por 30 min Agua (30 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 20 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (30 mL), salmuera (30 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 310 mg (60%) de **73** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 52 (s, 9H), 1 58 (m, 6H), 1 99 (m, 2H), 2 28 (m, 2H), 4 71 (s, 1H), 6 31 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 73 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 7 31 (dd, J = 7 9 Hz, 1 5 Hz, 1H), 7 47 (m, 2H)

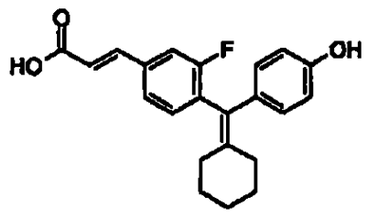
Etapa 5: ácido (2E)-3-3-Chloro-4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (74)

150

148

Ácido trifluoroacético (2 0 mL) se agrega gota a gota a **73** (300 mg, 0 706 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C La mezcla de reacción se agita a RT por 3 h y los volátiles se remueven bajo presión reducida El residuo se cromatografía en gel de sílice (20 1 CH_2Cl_2 MeOH) para dar 225 mg (86%) de **74** como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 53 (br s, 6H), 1 88 (br s, 2H), 2 20 (m, 2H), 6 54 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 7 52 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 7 9 Hz, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 370 $(M+H)^+$

Ejemplo 27 (79)



Etapa 1: (4-Bromo-2-fluorofenil)(4-metoxifenil)metanona (75)

Oxalil cloruro (4 00 mL, 45 8 mmol) se agrega gota a gota a ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico (5 1 g, 23 3 mmol) disuelto en $CHCl_3$ (50 mL) Después de refluir por 18 h, oxalil cloruro adicional (4 00 mL) se agrega y el reflujo se continua por 4 h Los volátiles se remueven bajo presión reducida para dar 5 0 g del cloruro ácido crudo que se utiliza sin purificación $AlCl_3$ (10 0 g, 75 0 mmol) se agrega en porciones al cloruro ácido crudo (5 0 g) disuelto en anisol (10 mL) a 0°C La mezcla de reacción se agita a RT por 3 días y entonces se enfría a 0°C Agua (200 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales

151

combinados se enjuagan con agua (250 mL), salmuera (250 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) y recristalización de hexanos proporcionó 4 1 g (57% basado en ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico) de **75** como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 87 (s, 3H), 6 94 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 33-7 40 (m, 3H), 7 79 (d, J = 8 2 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromo-2-fluorofenil)(4-hidroxifenil)metanona (76)

Una mezcla de **75** (1 50 g, 5 08 mmol) y $AlCl_3$ (3 50 g, 26 2 mmol) se refluye en benceno (50 mL) por 3 h y entonces se enfría a RT Agua (100 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración proporcionó 1 39 g (97%) de **76** que se utiliza sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5 73 (br s, 1H), 6 90 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 35-7 41 (m, 3H), 7 77 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 3: 4-[(4-bromo-2-fluorofenil) (ciclohexilideno)metil]fenol (77)

$TiCl_4$ (2 10 mL, 19 0 mmol) se agrega gota a gota a una suspensión de polvo de zinc (2 51 g, 38 4 mmol) en THF anhídro (60 mL) a RT Después de refluir por 1 h, una mezcla de **76** (1 40 g, 4 74 mmol) y ciclohexanona (1 40 g, 14 3 mmol) disuelta en THF (20 mL) se agrega gota a gota El reflujo se continua por 30 min La mezcla de reacción se enfría a RT y se filtra a través de Celite Agua (250 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 mL) Los extractos

eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 1 23 g (72%) de 77 como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 58 (br s, 6H), 2 05 (m, 2H), 2 25 (m, 2H), 4 68 (br s, 1H), 6 73 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 94-7 00 (m, 3H), 7 19 (d, J = 7 9 Hz, 2H)

Etapa 4: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-3-fluorofenil}-2-propenoato (78)

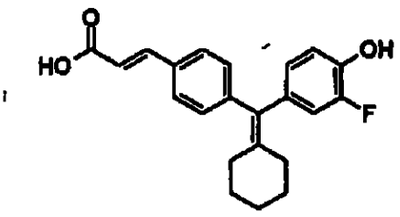
Una mezcla de 77 (312 mg, 0 864 mmol), tert-butil acrilato (0 369 mL, 2 55 mmol), $Pd(OAc)_2$ (15 0 mg, 0 067 mmol), $P(o\text{-tolil})_3$ (40 0 mg, 0 131 mmol), y Et_3N (0 520 mL, 3 73 mmol) se calienta bajo irradiación de microondas at 140°C por 30 min Agua (30 mL) se agrega y la mezcla se extrae con Et_2O (3 x 20 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (30 mL), salmuera (30 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 220 mg (62%) del compuesto 78 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 52 (s, 9H), 1 58 (m, 6H), 2 07 (br s, 2H), 2 25 (br s, 2H), 4 78 (s, 1H), 6 30 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 74 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 08 (t, J = 7 6 Hz, 1H), 7 13-7 18 (m, 2H), 7 49 (d, J = 16 0 Hz, 1H)

Etapa 5: ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-3-fluorofenil}-2-propenóico (79)

Ácido trifluoroacético (2 0 mL) se agrega gota a gota a 78 (210 mg, 0 514 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C La mezcla de reacción se agita a RT por 3 h y los volátiles se remueven bajo

presión reducida El residuo se recristaliza (EtOAc hexanos) para dar 98 0 mg (54%) de **79** como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 52 (br s, 6H), 1 98 (br s, 2H), 2 19 (br s, 2H), 6 52 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 87 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 11 (t, J = 7 9 Hz, 1H), 7 42 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 7 52 (m, 2H), 9 33 (s, 1H), 12 40 (br s, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 353 $(M+H)^+$

Ejemplo 28 (85)



Etapa 1: 4-Bromo-N-metil-N-(metiloxi)benzamide (80)

Piridina (4 40 mL, 54 2 mmol) se agrega gota a gota a N, O-dimetilhidroxilamina hidrocloruro (3 44 g, 35 2 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (100 mL) a RT La mezcla de reacción se agita por 30 min, y 4-bromobenzoil cloruro (5 95 g, 27 1 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (50 mL) se agrega gota a gota La mezcla se agita por 24 h y los volátiles se remueven bajo presión reducida Agua (200 mL) se agrega y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 200 mL) Los extractos combinados se enjuagan sucesivamente con 5% HCl acuoso (200 mL), 5% $NaHCO_3$ acuoso (200 mL), agua (200 mL), y salmuera (200 mL) La mezcla se seca sobre $MgSO_4$ y concentra para dar 6 35 g (74%) de **80** como un aceite sin color que se utiliza sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 35 (s, 3H), 3 53 (s, 3H), 7 54 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 58 (d, J = 8 6 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromofenil) (3-fluoro-4-metoxifenil)metanona (81)

A una solución agitada de 2-fluoro-4-bromoanisol (3 03 g, 14 8 mmol) en THF anhídro (100 mL) se agrega n-butillitio (1 6 M en hexanos, 10 2 mL, 16 3 mol) gota a gota a -78°C La mezcla de reacción se agita por 1 h y **80** (4 02 g, 16 3 mmol) disuelto en THF (20 mL) se agrega gota a gota La mezcla de reacción se calienta a -20°C durante 1 h, agua (100 mL) se agrega, y los volátiles se remueven bajo presión reducida La mezcla se extrae con éter (3 x 100 mL) y los extractos combinados se enjuagan con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) La mezcla se seca sobre $MgSO_4$ y concentra El residuo se cromatografía en gel de sílice (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) para dar 2 35 g (51%) de **81** como un sólido cristalino blanco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 97 (s, 3H), 7 01 (t, J = 8 4 Hz, 1H), 7 55-7 62 (m, 6H)

Etapa 3: (4-Bromofenil) (3-fluoro-4-hidroxifenil)metanona (82)

Una mezcla de **81** (1 28 g, 4 34 mmol) y $AlCl_3$ (3 50 g, 26 2 mmol) se refluye en benceno (50 mL) por 3 h y se enfría a RT Agua (100 mL) se agrega cautelosamente gota a gota, y la mezcla se extrae con éter (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración proporcionó 1 19 g (98%) de **82** que se utiliza sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5 80 (br s, 1H), 7 09 (t, J = 8 4 Hz, 1H), 7 53 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 61-7 64 (m, 5H)

Etapa 4: 4-[(4-Bromofenil) (ciclohexilideno)metil]-2-fluorofenol

153

(83)

Tetracloruro de titanio (1 70 mL, 15 5 mmol) se agrega gota a gota a una suspensión de polvo de zinc (2 12 g, 32 4 mmol) en THF anhídro (60 mL) a RT Después de refluir por 1 h, una mezcla de **82** (1 18 g, 4 00 mmol) y ciclohexanona (1 18 g, 12 0 mmol) disuelta en THF (20 mL) se agrega gota a gota El reflujo se continua por 30 min La mezcla de reacción se enfría a RT y se filtra a través de Celite Agua (250 mL) se agrega y la mezcla se extrae con éter (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 1 15 g (80%) del compuesto **83** como un sólido amarillo claro ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 58 (br s, 6H), 2 20 (m, 4H), 5 10 (br s, 1H), 6 77 (m, 2H), 6 89 (t, J = 8 6 Hz, 1H), 6 96 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 5: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-4-[ciclohexilideno (3-fluoro-4-hidroxifenil)-metil]fenil}-2-propenoato (84)

Una mezcla de **83** (317 mg, 0 877 mmol), tert-butil acrilato (0 369 mL, 2 55 mmol), acetato de paladio (15 0 mg, 0 067 mmol), P(o-tolil)$_3$ (40 0 mg, 0 131 mmol), y Et_3N (0 520 mL, 3 73 mmol) se calienta bajo irradiación de microondas a 140°C por 30 min Agua (30 mL) se agrega y la mezcla se extrae con éter (3 x 20 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (30 mL), salmuera (30 mL), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 190

156

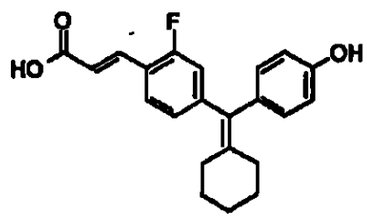
154

mg (54%) de 84 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 52 (s, 9H), 1 57-1 60 (m, 6H), 2 23 (m, 4H), 5 07 (d, 1H), 6 31 (d, J = 16 Hz, 1H), 6 78 (m, 2H), 6 90 (t, J = 8 6 Hz, 1H), 7 09 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 40 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 54 (d, J = 16 0 Hz, 1H)

Etapa 6: ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico acid (85)

Ácido trifluoroacético (2 0 mL) se agrega gota a gota a **84** (179 mg, 0 438 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C La mezcla de reacción se agita a RT por 3 h y los volátiles se remueven bajo presión reducida El residuo se recristaliza (EtOAc hexanos) para dar 120 mg (78%) de **85** como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 52 (br s, 6H), 2 13 (m, 4H), 6 45 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 6 76 (dd, J = 12 3 Hz, 1 7 Hz, 1H), 6 85 (t, J = 8 8 Hz, 1H), 7 08 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 58 (d, J = 8 1 Hz, 2H)9 76 (s, 1H), 12 31 (br s, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 353 $(M+H)^+$

Ejemplo 29 (91)



Etapa 1: 1-Bromo-4-(metoximetoxi)benceno (86)

A una suspensión de 60% NaH en aceite mineral (12 7 g, 31 8 mmol) en THF anhídro (300 mL) a 0°C se agrega 4-bromofenol (50 0 g, 28 9 mmol) disuelto en THF (100 mL) gota a gota durante 1 h

La mezcla de reacción se agita a 0°C por 30 min, y clorometilmetil éter (24 8 mL, 32 6 mmol) disuelto en THF (30 mL) se agrega gota a gota durante 20 min La mezcla de reacción se agita durante la noche a RT Agua (250 mL) se agrega, y la mezcla se extrae con éter (3 x 250 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), y se concentran El residuo se destila bajo vacío para dar 57 6 g (92%) de **86** como un aceite sin color ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 33 (s, 3H), 5 15 (s, 2H), 6 96 (d, J = 9 0 Hz, 2H), 7 43 (d, J = 9 0 Hz, 2H)

Etapa 2: Ciclohexil[4-(metoximetoxi)fenil]metanona (87)

n-Butillitio (1 6 M en hexanos, 50 5 mL, 80 8 mmol) se agrega gota a gota a **86** (17 5 g, 80 8 mmol) disuelto en DME (150 mL) a -78°C La mezcla de reacción se agita a -40°C por 1 h, y entonces se coloca en cánula en una suspensión de carboxilato de ciclohexanos de litio [preparados *in situ* por la adición de n-butillitio (50 5 mL, 80 8 mmol) al ácido carboxílico de ciclohexanos (10 4 g, 80 8 mmol)] en DME (150 mL) a RT La mezcla se agita por 1 h, se vierte en agua fría (300 mL), y se extrae con éter (3 x 150 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con salmuera (300 mL) y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 10 2 g (51%) de **87** como un aceite sin color ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 18-1 57 (m, 5H), 1 72 (m, 1H), 1 84 (m, 4H), 3 21 (m, 1H), 3 47 (s, 3H) 5 22 (s, 2H), 7 06 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 92 (d, J = 8 8 Hz, 2H)

Etapa 3: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,3-dioxolano (88)

156

Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 00 g, 24 6 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1 00 mmol) y etilenglicol (10 mL) se refluye en benceno (50 mL) y EtOH (10 mL) bajo una trampa de Dean-Stark por 3 h La mezcla de reacción se enfría y vierte en una mezcla de 5% $NaHCO_3$ acuoso (100 mL) y hielo (100 mL) La mezcla se extrae con éter (3 x 150 mL), y los extractos eterales combinados se enjuagan con salmuera (200 mL) y se secan ($MgSO_4$) La concentración bajo presión reducida proporcionó 6 02 g (99%) de **88** que se utiliza sin purificación adicional ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4 01-4 14 (m, 4H), 6 02 (s, 1H), 7 24-7 31 (m, 2H), 7 41 (t, J = 7 9 Hz, 1H)

Etapa 4: 4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorobenzaldehído (89)

n-Butillitio (1 6 M en hexanos, 1 33 mL, 2 13 mmol) se agrega gota a gota a **88** (503 mg, 2 04 mmol) disuelto en THF anhídro (25 mL) a -78°C La mezcla de reacción se agita por 20 min y **87** (460 mg, 1 85 mmol), disuelta en THF (25 mL), se agrega gota a gota La mezcla se calienta lentamente a RT y se agita durante la noche Agua (150 mL) se agrega y la mezcla se extrae con éter (3 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secan ($MgSO_4$), y concentran bajo presión reducida El aceite crudo resultante se toma en una mezcla de EtOH (10 mL) y 12 M HCl (2 mL) y se refluye por 2 h El retiro del solvente y cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) proporcionó 200 mg (35%) de **89** como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

1 60 (br s, 6H), 2 23 (m, 4H), 6 00 (s, 1H), 6 79 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 89-6 95 (m, 3H), 7 02 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 7 76 (t, J = 7 6 Hz, 1H), 10 28 (s, 1H)

Etapa 5: tert-Butil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil} prop-2-enoato (90)

Una solución de (tert-butoxicarbonilmetilene)trifenilfosforane (610 mg, 1 62 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agrega gota a gota a **89** (200 mg, 0 644 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL) a RT Después de agitar por 2 h a RT, agua (50 mL) se agrega y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) Las capas orgánicas combinadas se enjuagan con salmuera (50 mL) y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguida por cromatografía flash (20 1 a 5 1 hexanos EtOAc) y recristalización (hexanos EtOAc) proporcionó 180 mg (68%) de **90** como un sólido cristalino blanco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 52 (s, 9H), 1 59 (br s, 6H), 2 22 (br s, 4H), 5 24 (s, 1H), 6 40 (d, J = 16 3 Hz, 1H), 6 76 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 80-6 89 (m, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 37 (t, J = 7 9 Hz, 1H), 7 67 (d, J = 16 3 Hz, 1H)

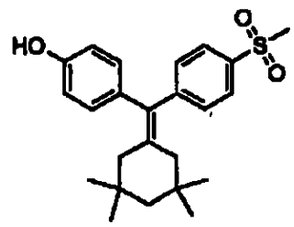
Etapa 6: ácido (2E)-3-4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico (91)

Ácido trifluoroacético (1 5 mL) se agrega gota a gota a 90 (180 mg, 0 551 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C La mezcla de reacción se agita a RT por 2 h y los volátiles se remueven bajo presión reducida Agua (30 mL) se agrega y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 mL) La capas orgánicas combinadas se enjuagan con

158

agua (30 mL), salmuera (30), y se secan sobre $MgSO_4$ La concentración seguido por recristalización (EtOAc) proporcionó 99 mg (64%) de **91** como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 52 (br s, 6H), 2 13 (br s, 4H), 6 51 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 85-6 91 (m, 4H), 7 59 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 7 72 (t, J = 8 1 Hz, 1H), 9 36 (s, 1H), 12 51 (br s, 1H) LRMS (APCI) *m/z* 353 $(M+H)^+$

Ejemplo 30 (94)



Etapa 1: [4-(Metiloxi)fenil][4-(metilsulfonil)fenil]metanona (92)

Ácido 4-(Metilsulfonil)benzóico (0 5 g, 2 42 mmol) se suspende en CH_2Cl_2 (15 mL) Oxalil cloruro (0 44 mL, 4 85 mmol) se agrega gota a gota, seguido por adición de dos gotas de DMF La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3 h CH_2Cl_2 y el exceso de oxalil cloruro se remueven bajo vacío El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (10 mL) con anisol (0 54 mL, 4 84 mmol) Se enfría en un baño de hielo, cloruro de aluminio (0 49 g, 3 63 mmol) se agrega en porciones La mezcla se agita a 0°C por 2 h, entonces se calienta a reflujo durante la noche Enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 1 N HCl (15 mL) con hielo, el sólido rosado se recolecta y se enjuaga con agua, hexanos y se seca para dar 0 50 g (71%) del compuesto del título (**92**) como un sólido rosa claro ^1H

10

159

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 28 (s, 3H), 3 85 (s, 3H), 7 09 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 76 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 88 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 8 07 (d, J = 8 2 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 291 $(M+H)^+$

Etapa 2: (4-Hidroxifenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metanona (93)

Una mezcla de [4-(Metiloxi)fenil][4-(metilsulfonil)fenil]metanona (**92**) (0 20 g, 0 69 mmol) y cloruro de aluminio (0 38 g, 2 76 mmol) se refluye en benceno (10 mL) por 2 h y entonces se enfría a 0°C en un baño de hielo Agua (10 mL) se agrega lentamente, y la mezcla se extrae con EtOAc (2 x 75 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 La concentración del extracto dió el compuesto del título (**93**) como un sólido café (0 19 g, 100%), que se utiliza sin purificación adicional ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 28 (s, 3H), 6 89 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 66 (d, J = 8 8 Hz, 2H),, 7 85 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 8 05 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 10 56 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 277 $(M+H)^+$, *m/z* 275 $(M-H)^-$

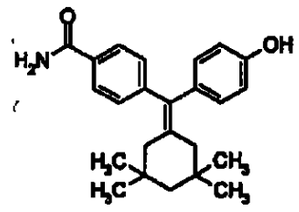
Etapa 3: 4-[[4-(Metilsulfonil)fenil](3,3,5,5 tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (94)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 36 g, 5 50 mmol) en THF (15 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 30 mL, 2 75 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-hidroxifenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metanona (**93**) (0 19 g, 0 69 mmol) y 3,3,5,5-tetrametil ciclohexanona (0 33 g, 2 06 mmol) en THF (4 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se

160

calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (15 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de celite y el cojinete se enjuaga con etil acetate (70 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con etil acetate (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 25% EtOAc hexanos para dar residuo de espuma blanco, que se tritura con hexanos calientes (conteniendo 1% MeOH) para dar 0 21 g (76%) del compuesto del título (**94**) como un sólido blanco, m p 149-150°C ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0 90 (s, 6H), 0 91 (s, 6H), 1 28 (s, 2H), 1 88 (s, 2H), 1 95 (s, 2H), 3 20 (s, 3H), 6 70 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 97 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 40 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 84 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 34 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 397 (M-H)$^-$

Ejemplo 31 (95)



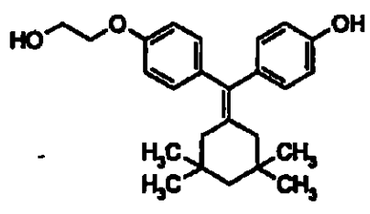
Etapa 1: 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzamida (95)

153

161

A una solución fría (-15°C) de ácido 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico (0 100 g, 0 274 mmol) (**26**) en THF se agregan Et_3N (0 042 mL, 0 302 mmol) y etil cloroformato (0 029 mL, 0 302 mmol) secuencialmente La solución resultante se agita a tat temperatura por 0 5 h Una solución acuosa al 28% de NH_4OH se agrega lentamente a la mezcla anterior a -15°C y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente por 15 h La mezcla de reacción se vierte en solución sat de NH_4Cl solución (30 mL) y entonces se extrae con EtOAc (2 x 40 mL) La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera (1 x 25 mL), seca (Na_2SO_4), y concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo El producto se purifica por cromatografía de columna SiO_2 usando $CHCl_3$ y MeOH (100 00 a 9 1) como un eluyente para dar 0 035 g (35%) del compuesto del título (**95**) como un sólido cristalino blanco Aproximadamente 25 mg de material inicial también se recupera de esta reacción mp 209°C -210°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 29 (s, 1H), 7 87 (s, 1H), 7 75 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 27 (s, 1H), 7 15 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 1 91 (s, 2H), 1 85 (s, 2H), 1 24 (s, 2H), 0 87 (s, 6H), 0 85 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 362 31 $(M-H)^-$

Ejemplo 32 (97)



Etapa 1: {4-[(2-Hidroxietil)oxi]fenil} (4-hidroxifenil)metanona (96)

A una solución de 4,4'-dihidroxibenzofenona (3 0 g, 13 9 mmol) en DMF (30 mL) se agrega Cs_2CO_3 (13 55 g, 41 6 mmol) La mezcla se calienta a 80°C bajo nitrógeno por 1 h Enfriada a temperatura ambiente, NaI (2 08 g, 13 9 mmol) se agrega, seguido por adición gota a gota de una solución de 2-cloroetanol (1 03 mL, 15 3 mmol) en DMF (7 mL) con agitación La mezcla de reacción se calienta a 80°C bajo nitrógeno durante la noche La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se enfría con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL), entonces extrae con EtOAc (3 X 60 mL) Las capas orgánicas se combinan y se enjuagan con agua, salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 La concentración dió un aceite café rojizo que se purifica además por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 80 % EtOAc hexanos que produce un sólido blanco pálido Trituración con 10% EtOAc hexanos proporcionó 1 30 g (36%) de **96** como un sólido blanco mp 146-147°C ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3 85-3 95 (m, 2H), 4 10-4 20 (m, 2H), 6 87 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 06 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 67 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 73 (d, J = 8 8 Hz, 2H) LRMS (ESI) *m/z* 259 $(M+H)^+$, 257 $(M-H)^-$

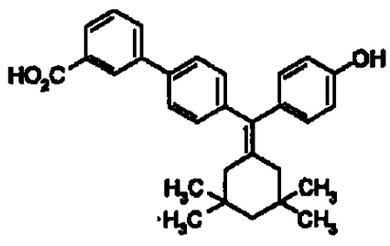
Etapa 2: 4-[{4-[(2-Hidroxietil)oxi]fenil}(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (97)

A una suspensión agitada de Zn (0 50 g, 7 59 mmol) en THF (10 mL) se agrega $TiCl_4$ (0 42 mL, 3 79 mmol) gota a gota La mezcla se refluye bajo nitrógeno por 2 5 h Enfriada a temperatura ambiente, una solución de **96** (0 245 g, 0 95 mmol) y 3,3,5,5-

163

tetrametilciclohexanona (0 45 g, 2 85 mmol) en THF (15 mL) se agrega una vez La mezcla de reacción se refluye por otras 2 5 h Enfriada a temperatura ambiente, la reacción se enfría con 10% K_2CO_3 (20 mL) La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado, las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (50 mL) Los extractos orgánicos se combinan, se enjuaga con salmuera y se secan (Na_2SO_4) La concentración produjo un aceite café pálido que se purifica además por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 45 % EtOAc hexanos para dar un sólido amarillo claro, Cristalización de 7 1 hexanos EtOAc produjo **97** como agujas sin color (0 15 g, 42%) mp 154-155°C ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 28 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 1 98 (s, 2H), 3 80-3 90 (m, 2H), 4 00-4 10 (m, 2H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 94 (d, J8 6 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 8 6 Hz, 2H) LRMS (ESI) *m/z* 381 $(M+H)^+$, 379 $(M-H)^-$ La muestra se sila antes del análisis El HRMS (EI) Calc para $C_{31}H_{48}O_3Si_2$ 524 3142 (M^+) Encontrado 524 3128

Ejemplo 33 (98)



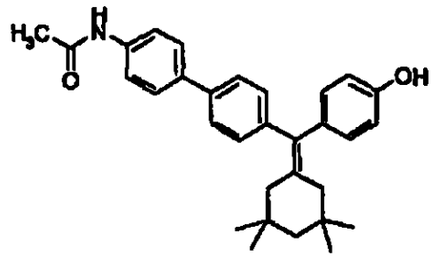
164

Etapa 1: ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilcarboxílico (98)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 102 g, 0 255 mmol), ácido 3-carboxifenilborónico (0 085 g, 0 51 mmol, 2 eq), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 020 g, 0 017 mmol, 0 07 eq), Na_2CO_3 acuoso (2 M, 8 mL), y éter dimetil de etilenglicol (5 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado La mezcla de reacción se divide entre 1 N HCl (acuoso) y CH_2Cl_2 Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con salmuera, secan sobre $MgSO_4$, filtran, y el filtrado se concentra para dar un aceite El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente CH_3CN H_2O (50 50 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 052 g (46%) del compuesto 98 como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 26 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 22 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 55 (t, J = 7 7 Hz, 1H), 7 61 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 89 (dd, J = 7 8,1 6 Hz, 2H), 8 14 (s, 1H), 9 28 (s, 1H), 13 04 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{30}H_{33}O_3$ 441 2430 $(M+H)^+$ Encontrado 441 2419

Ejemplo 34 (99)

164

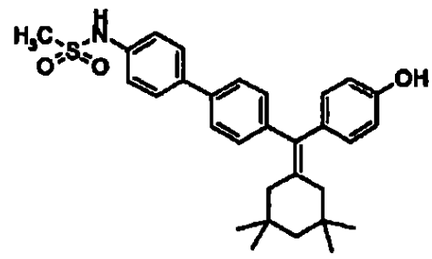


Etapa 1: N-{4'-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-bifenil-4-yl}-acetamida (99)

A una solución de 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 1 g, 0 250 mmol) y ácido (4-acetilaminofenil)borónico (0 148, 0 826 mmol) en éter dimetil de etilenglicol (8 mL) se agrega éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 026 g, 0 023 mmol) seguido por 2 M Na_2CO_3 (3 mL) La mezcla de reacción se refluye por 4 h, enfría a temperatura ambiente entonces se diluye con agua seguido por EtOAc Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc La capas orgánicas combinadas se enjuagan con agua seguido por salmuera, secan ($MgSO_4$), filtran y concentran en un aceite El aceite crudo se disuelve en DCM, se carga en gel de sílice y se purifica con un gradiente de 100% hexanos a 40% hexanos EtOAc durante 60 mins Fracciones puras se combinan y concentran para dar 0 05 g (41%) del compuesto del título 99 como un polvo blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 25 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 2 03 (s, 3H), 6 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 16 (d, J = 8 3 Hz, 2H)7 52-7 64 (m, 6H), 9 27 (s, 1H), 9 99 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{31}H_{36}NO_2$ 454 2746 $(M+H)^+$ Encontrado 454 2757

166

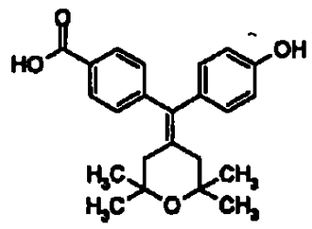
Ejemplo 35 (100)



Etapa 1: N-{4'-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5-5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-bifenil-4-il}-metanosulfonamida (100)

El compuesto del título se prepara usando las condiciones descritas en Ejemplo **97** usando 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (0 1 g, 0 250 mmol), ácido [(4-metilsulfonil)aminofenil]borónico (0 178, 0 826 mmol), éter dimetil de etilenglicol (8 ml), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 026 g, 0 023 mmol) y 2 M Na_2CO_3 (3 mL) para dar 0 070 g (57%) del compuesto **100** como un polvo ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 25 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 2 99 (s, 3H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 25 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 54 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 61 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 9 28 (s, 1H), 9 82 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{30}H_{34}NO_3S$ 488 2259 $(M-H)^-$ Encontrado 488 2265

Ejemplo 36 (102)



164

Etapa 1: metil 4-[(4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]benzoato (101)

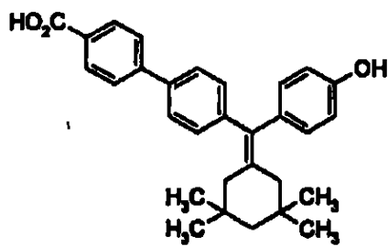
El procedimiento general McMurry, descrito para **14** se sigue De esta manera, metil 4-[(4-hidroxifenil)carbonil]benzoato (**24**) (0 196g, 0 765 mmol) y 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (**52**) (0 370 g, 2 37 mmol) se someten para condiciones de reacción de acoplamiento McMurry Elaboración estándar seguida por purificación por cromatografía de columna dió 0 272 g (93%) del compuesto del título **101** como una espuma blanca ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 98 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 26 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 78 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 3 92 (s, 3H), 2 27 (s, 2H), 2 21 (s, 2H), 1 28 (s, 6H), 1 25 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 379 $(M-H)^-$

Etapa 2: ácido 4-[(4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]benzóico (102)

El procedimiento de hidrólisis descrito para **191** se emplea De esta manera, metil 4-[(4-hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]benzoato (**101**) (0 212 g, 0 557 mmol) en THF/EtOH (1 1,6 mL) se trata con 1 N NaOH (3 mL, exceso) Elaboración estándar seguida por purificación dió 0 170g (83%) del compuesto **102** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12 77 (br s, 1H), 9 40 (brs, 1H), 7 88 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 27 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 97 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 71 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 2 18 (s, 2H), 2 11 (s, 2H), 1 14 (s, 6H), 1 12 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 365 $(M-H)^-$

Ejemplo 37 (103)

108

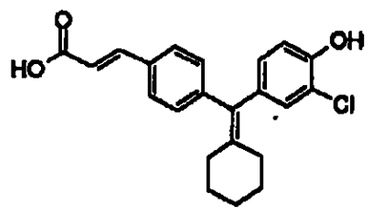


Etapa 1: ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenilcarboxílico (103)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 105 g, 0 26 mmol), ácido 4-dihidroxiborano-benzóico (0 093 g, 0 56 mmol, 2 2 eq), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 023 g, 0 02 mmol, 0 08 eq), Na_2CO_3 acuoso (2 M, 3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (5 mL) La mezcla de reacción se calienta durante la noche a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrogeno La mezcla de reacción se deja permanecer a RT bajo nitrógeno por seis días A la mezcla de reacción se agregan ácido 4-dihidroxiborano-benzóico (0 099 g, 0 60 mmol, 2 3 eq), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 031 g, 0 027 mmol, 0 10 eq), carbonato de sodio acuoso (2 M, 2 mL), y éter dimetil de etilenglicol (2 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a reflujo bajo nitrógeno La mezcla de reacción se deja permanecer a RT bajo nitrógeno por una semana La mezcla de reacción se divide entre 1 N HCl (acuoso) y CH_2Cl_2 La fase orgánica se separa, se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite El producto crudo se

purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 96 4) para dar 0 052 g del producto impuro como un aceite El producto impuro se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 9 3 mg (8 %) del compuesto **103** como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (br s, 12H), 1 26 (br s, 2H), 1 93 (br s, 4H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 96 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 77 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 98 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 9 29 (s, 1H), 12 94 (br s, 1H)

Ejemplo 38 (108)



Etapa 1: (4-Bromofenil)[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]metanona (104)

El compuesto del título **104** (1 25 g, 84%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **27** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 98 (s, 3H), 6 99 (d, J = 8 6 Hz, 1H), 7 62 (m, 4H), 7 71 (dd, J = 2 1 Hz, 8 5 Hz, 1H), 7 85 (d, J = 2 01 Hz, 1H)

Etapa 2: (4-Bromofenil) (3-cloro-4-hidroxifenil)metanona (105)

El compuesto del título **105** (1 06 g, 88%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **28** ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7 08 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 56 (dd, J = 2 1 Hz, 8 5 Hz, 1H), 7 60 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 70 (d, J = 2 0 Hz, 1H), 7 74 (d, J = 8 4

120.

Hz, 2H), 11 31 (s, 1H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromofenil)(ciclohexilideno)metil]-2-clorofenol(106)

El compuesto del título se prepara de acuerdo al procedimiento descrito para **29**, con modificación En enfriamiento, la mezcla de reacción se enfría con 10% K_2CO_3 acuoso y se filtra a traves de un cojinete de Celite El cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase organica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice con EtOAc hexanos para dar 0 48 g (79%) del compuesto **106** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 57 (m, 6H), 2 17-2 23 (m, 4H), 5 45 (s, 1H), 6 91 (d, J = 2 2 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 02 (m, 1H), 7 39 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 4: Etil(2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil) (ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (107)

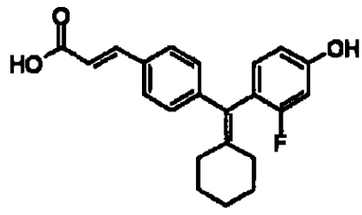
El compuesto del título **107** (187 mg, 58%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para 30 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 60 (br s, 6H), 2 22 (m, 4H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 6 39 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 92 (s, 2H), 7 04 (s, 1H), 7 10 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 43 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 16 1 Hz, 1H)

Etapa 5: ácido (2E)-3-{4-[(3-Chloro-4-hidroxifenil) (ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico (108)

El compuesto del título **108** (0 14 g, 82%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para 31 ^{1}H NMR (DMSO-

d_6) δ 1 53 (br s, 6H), 2 12-2 14 (m, 4H), 6 45 (d, J = 15 9HZ, 1H), 6 82-6 89 (m, 2H), 6 94 (m, 1H), 7 07 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 10 11 (s, 1H), 12 32 (s, 1H) LRMS (ESI) *m/z*, 369 $(M+H)^+$

Ejemplo 39 (113)



Etapa 1: (4-Bromofenil)[2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]metanona (109)

El compuesto del título (0 38 g, 26%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **27** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 87 (s, 3H), 6 65 (dd, J = 2 4 Hz, 11 9 Hz, 1H), 6 79 (dd, J = 2 3 Hz, 8 7 Hz, 1H), 7 57 (t, J = 8 4 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromofenil) (2-fluoro-4-hidroxifenil)metanona (110)

El compuesto del título (0 31 g, 86%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **28** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 64 (dd, J = 2 1 Hz, 12 5 Hz, 1H), 6 73 (dd, J = 2 1 Hz, 8 5 Hz, 1H), 7 45 (t, J = 8 6 Hz, 1H), 7 61 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 72 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 10 79 (s, 1H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromofenil) (ciclohexilideno)metil]-3-fluorofenol (111)

El compuesto del título se prepara de acuerdo al procedimiento descrito para **29**, con modificación En enfriamiento, la

mezcla de reacción se enfría con 10% K_2CO_3 acuoso y se filtra a través de un cojinete de Celite El cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice con EtOAc hexanos para dar 0 32 g (86%) del compuesto 111 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 57 (s, 6H), 2 07 (m, 2H), 2 23 (m, 2H), 4 90 (s, 1H), 6 51-6 55 (m, 2H), 6 91 (t, J = 8 5 Hz, 1H), 7 00 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 38 (d, J = 8 5 Hz, 2H)

Etapa 4: Etil (2E)-3-4-[ciclohexilideno (2-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (112)

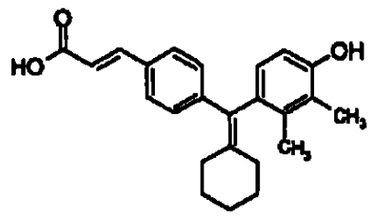
El compuesto del título (0 22 g, 65%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para 30 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 59 (s, 6H), 2 10 (m, 2H), 2 25 (m, 2H), 1 97 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 6 37 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 51-6 55 (m, 2H), 6 92 (t, J = 8 5 Hz, 1H), 7 15 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 41 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 64 (d, J = 15 9 Hz, 1H)

Etapa 5: ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno (2-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (113)

El compuesto del título (0 17 g, 86%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para 31 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 52 (s, 6H), 2 02 (m, 2H), 2 17 (m, 2H), 6 44 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 48 (dd, J = 2 2 Hz, 11 5 Hz, 1H), 6 54 (dd, J = 2 2 Hz, 8 2 Hz, 1H), 6 89 (t, J = 8 7 Hz, 1H), 7 07 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 8 (s, 1H), 12 32 (s, 1H)

LCMS (ESI) *m/z* 385 $(M+Na)^+$

Ejemplo 40 (118)



Etapa 1: (4-Bromofenil)[2, 3-dimetil-4-(metiloxi)fenil]metanona (114)

El compuesto del título (1 46 g, 92%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **27** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 19 (s, 3H), 2 23 (s, 3H), 3 87 (s, 3H), 6 72 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 14 (d, J = 8 6 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromofenil)(4-hidroxi-2, 3-dimetilfenil)metanona (115)

El compuesto del título (1 16 g, 83%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **28** ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2 08 (s, 3H), 2 11 (s, 3H), 6 71 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 6 96 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 70 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 9 94 (s, 1H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromofenil) (ciclohexilideno)metil]-2, 3-dimetil fenol (116)

El compuesto del título se prepara de acuerdo al procedimiento descrito para **29**, con modificación En enfriamiento, la mezcla de reacción se enfría con 10% K_2CO_3 acuoso y se filtra a través de un cojinete de Celite El cojinete se enjuaga con EtOAc El

filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice con EtOAc hexanos para dar 0 53 g (87%) del compuesto **116** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 59 (m, 6H), 1 97 (m, 2H), 2 06 (s, 3H), 2 13 (s, 3H), 2 29 (m, 2H), 4 60 (s, 1H), 6 59 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 6 79 (d, J = 8 1 Hz, 1H), 6 99 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 34 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 4: Etil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)metil]fenil}-2-propenoato (117)

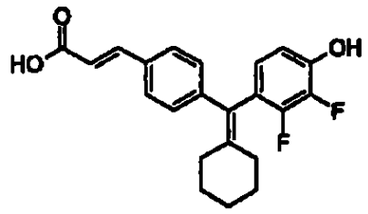
El compuesto del título **117** (0 15 g, 49%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **30** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 59 (m, 6H), 1 98 (m, 2H), 2 08 (s, 3H), 2 14 (s, 3H), 2 32 (m, 2H), 4 24 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 4 70 (s, 1H), 6 36 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 60 (d, J = 8 1 Hz, 1H), 6 81 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 7 13 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 63 (d, J = 15 9 Hz, 1H)

Etapa 5: ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)metil]fenil}-2-propenóico (118)

El compuesto del título **118** (0 14 g, 100%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **31** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 49 (m, 6H), 1 90 (m, 2H), 1 96 (s, 3H), 1 99 (s, 3H), 2 23 (m, 2H), 6 42 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 59 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 6 68 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 7 08 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 50 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 54 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 05 (s, 1H), 12 31 (s, 1H) LCMS (ESI)

m/z 363 $(M+H)^+$

Ejemplo 41 (123)



Etapa 1: (4-Bromofenil)[2,3-difluoro-4-(metiloxi)fenil]metanona (119)

El compuesto del título **119** (0 94 g, 66%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **27** ^{1}H NMR (400 MHz, Cecl3) δ 3 98 (s, 3H), 6 84 (m, 1H), 7 35 (m, 1H), 7 61 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 66 (d, J = 8 5 Hz, 2H)

Etapa 2: (4-Bromofenil)(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metanona (120)

El compuesto del título **120** (0 76 g, 84%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **28** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5 75 (s, 1H), 6 90 (m, 1H), 7 31 (m, 1H), 7 61-7 67 (m, 4H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromofenil) (ciclohexilideno)metil]-2,3-difluorofenol (121)

El compuesto del título se prepara de acuerdo al procedimiento descrito para **29**, con modificación En enfriamiento, la mezcla de reacción se enfría con 10% K_2CO_3 acuoso y se filtra a través de un cojinete de Celite El cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se

concentra para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice con EtOAc hexanos para dar 0 77 g (85%) del compuesto **121** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 8 1 58 (m, 6H), 2 06 (m, 2H), 2 22 (m, 2H), 5 80 (s, 1H), 6 69 (d, J = 5 1 Hz, 2H), 7 00 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 38 (d, J = 8 4 Hz, 2H)

Etapa 4: Etil (2E)-3-{4-[ciclohexilideno(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (122)

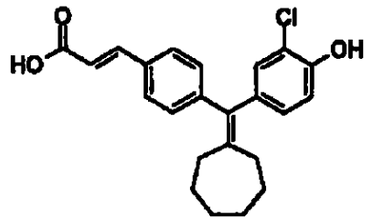
El compuesto del título **122** (0 22 g, 70%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **30** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 59 (m, 6H), 2 10 (m, 2H), 2 25 (m, 2H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 6 38 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 70 (d, J = 5 1 Hz, 2H), 7 14 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 42 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 64 (d, J = 15 9 Hz, 1H)

Etapa 5: ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico acid (123)

El compuesto del título **123** (0 196 g, 98%) se obtiene en una manera similar previamente reportada para **31** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 53 (m, 6H), 2 03 (m, 2H), 2 19 (m, 2H), 6 45 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 71 (d, J = 5 3 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 10 31 (s, 1H), 12 35 (s, 1H)

LCMS (ESI) *m/z* 393 $(M+Na)^+$

Ejemplo 42 (126)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(cicloheptilideno)metil]-2-clorofenol (124)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (1 35 g, 20 5 mmol) en THF (40 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (1 13 mL, 10 3 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-bromofenil)(3-cloro-4-hidroxifenil)metanona (**105**) (0 80 g, 2 57 mmol) y cicloheptanona (0 89 g, 7 70 mmol) en THF (15 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (40 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (20 1) para dar 0 64 g (64%) del compuesto **124** como un aceite viscoso amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50 (br s, 8H),

2 10-2 25 (m, 4H), 6 85-6 92 (m, 2H), 7 02 (br s, 1H), 7 07 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 47 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 10 1 (s, 1H) LCMS (APCI) *m/z* 413 $(M+Na)^+$

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil) (cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenoato (125)

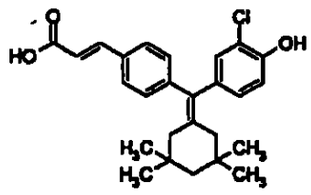
A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]-2-clorofenol (**124**) (0 32 g, 0 82 mmol), etil acrilato (0 90 mL, 8 17 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 060 g, 0 08 mmol), trietilamina (0 60 mL, 4 08 mmol) y DMF (10 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc (100 mL) Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café rojizo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar 0 23 g (69%) del compuesto 125 como un aceite viscoso sin color ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 33 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 58 (br s, 8H), 2 30 (br s, 4H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 5 42 (s, 1H), 6 39 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 90-7 00 (m, 2H), 7 10 (d, J = 1 8 Hz, 1H), 7 14 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 44 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 15 9 Hz, 1H) LCMS (ESI) *m/z*, 433 $(M+Na)^+$, 409 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(3-Chloro-4-hidroxifenil) (cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenóico (126)

179

A una solución de etil (2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)(cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenoato (**125**) (0 23 g, 0 56 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 2 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 En concentración, se obtiene una espuma café claro Trituración con hexanos (conteniendo 1% MeOH) proporcionó el compuesto **126** como un sólido blanco (0 175 g, 82%) mp 155-156°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (br s, 8H), 2 10-2 30 (m, 4H), 6 45 (d, J J = 15 9 Hz, 1H), 6 80-6 95 (m, 2H), 7 02 (s, 1H), 7 14 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 58 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 10 08 (s, 1H), 12 33 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 383 $(M+H)^+$, *m/z* 381 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{23}H_{23}ClO_3 \cdot 0\ 25\ H_2O$ C, 71 31, H, 6 11, Encontrado C, 71 26, H, 6 05

Ejemplo 43 (129)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-2-clorofenol (127)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 59 g, 8 99 mmol) en THF (20 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 50 mL, 4 50

mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-bromofenil) (3-cloro-4-hidroxifenil)metanona (105 (0 35 g, 1 12 mmol) y 3,3,5,5-tetrametil ciclohexanona (0 53 g, 3 37 mmol) en THF (6 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (20 mL) La mezcla de reaccion se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (50 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (30 1) para dar 0 38 g (78%) de 127 como un aceite viscoso amarillo claro ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 93 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 1 95 (s, 2H), 5 42 (s, 1H), 6 88-6 98 (m, 2H), 7 01 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 08 (s, 1H), 7 39 (d, J = 8 2 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z*431 $(M-H)^-$

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (128)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]-2-clorofenol (127) (0 38 g, 0 88 mmol), etil acrilato (0 96 mL, 8 80 mmol), diclorobis

181

(trifenilfosfina)paladio (II) (0 062 g, 0 09 mmol), Et_3N (0 61 mL, 4 38 mmol) y DMF (10 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc (100 mL) Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con agua, salmuera, seca (Na_2SO_4), se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café rojizo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos to 15% EtOAc hexanos para dar 0 26 g (66%) del compuesto **128** como un aceite viscoso amarillo ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 92 (s, 6H), 0 94 (s, 6H), 1 30 (s, 2H), 1 33 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 96 (s, 2H), 1 97 (s, 2H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 5 43 (s, 1H), 6 39 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 90-7 00 (m, 2H), 7 11 (d, J = 1 8 Hz, 1H), 7 16 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 44 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 15 9 Hz, 1H) LCMS (ESI) *m/z*, 453 $(M+H)^+$, 451 $(M-H)^-$

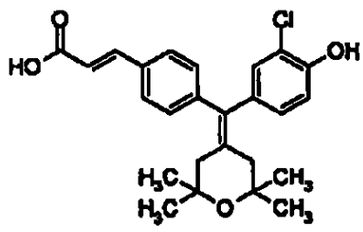
Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(3-Chloro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico (129)

A una solución de etil (2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil) (3, 3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (**128**) (0 26 g, 0 57 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 2 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se

182

secan sobre Na_2SO_4 En concentración y agregando hexanos, el compuesto del título **129** se obtiene como espuma amarilla clara (0 24 g, 99%) mp 111-114°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 6H), 0 88 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 87 (s, 2H), 1 90 (s, 2H), 6 45 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 80-6 95 (m, 2H), 7 06 (s, 1H), 7 16 (d, J = 7 7 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 7 5 Hz, 2H), 10 08 (s, 1H), 12 33 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 423 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{26}H_{29}ClO_3$ C, 73 48, H, 6 88, Encontrado C, 73 18, H, 7 06

Ejemplo 44 (132)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]-2-clorofenol (130)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 59 g, 8 99 mmol) en THF (20 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 50 mL, 4 50 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-bromofenil) (3-cloro-4-hidroxifenil)metanona (**105**) (0 35 g, 1 12 mmol) y 2,2,6,6-tetrametil tetrahidro-4H-piran-4-ona (0 54 g, 3 37 mmol) en THF (6 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a

183

temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (20 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite viscoso amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar 0 47 g (96%) del compuesto **130** como un aceite viscoso amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 20 (s, 6H), 1 22 (s, 6H), 2 18 (s, 2H), 2 22 (s, 2H), 5 47 (s, 1H), 6 90-7 00 (m, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 09 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 7 43 (d, J = 8 3 Hz, 2H) LCMS (ESI), *m/z* 433 $(M-H)^-$

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenoato (131)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]-2-clorofenol (130 (0 47 g, 1 08 mmol), etil acrilato (1 20 mL, 10 8 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 076 g, 0 11 mmol), Et_3N (0 75 mL, 5 39 mmol) y DMF (12 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc (100

184

mL) Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 20% EtOAc hexanos para dar 0 32 g (65%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 21 (s, 6H), 1 23 (s, 6H), 1 33 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 2 22 (s, 2H), 2 23 (s, 2H), 4 26 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 5 47 (s, 1H), 6 41 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 90-7 00 (m, 2H), 7 11 (d, J = 1 6 Hz, 1H), 7 17 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 46 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 66 (d, J = 15 9 Hz, 1H) LCMS (ESI), *m/z*, 455 $(M+H)^+$, 453 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(3-Chloro-4-hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico (132)

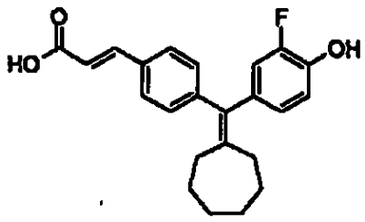
A una solución de Etil (2E)-3-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenoato (131) (0 32 g, 0 70 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 2 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 En concentración y adding hexanos, el compuesto del título 132 se obtiene como un polvo blanco (0 255 g, 85%) mp 118-121°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 10 (s, 6H), 1 12 (s, 6H), 2 11 (s, 2H), 2 13 (s, 2H), 6 47 (d, J = 15

187

185

9 Hz, 1H), 6 85-7 00 (m, 2H), 7 08 (d, J = 1 8 Hz, 1H), 7 19 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 54 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 62 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 10 15 (s, 1H), 12 36 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 425 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{25}H_{27}ClO_4 \cdot 0\ 2\ H_2O$ C, 69 74, H, 6 41, Encontrado C, 69 82, H, 6 56

Ejemplo 45 (135)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil) (cicloheptilideno)metil]-2-fluorofenol (133)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 54 g, 8 13 mmol) en THF (20 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 45 mL, 4 07 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-bromofenil)(3-fluoro-4-hidroxifenil)metanona (82) (0 30 g, 1 02 mmol) y cicloheptanona (0 35 g, 3 05 mmol) en THF (6 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (20 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además

con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 20 1) para dar 0 30 g (79%) del compuesto **133** como un sólido amarillo mp 102-104°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 56 (br s, 8H), 2 20-2 35 (m, 4H), 4 96 (br s, 1H), 6 75-6 86 (m, 2H), 6 90 (t, J = 8 6 Hz, 1H), 7 00 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 8 3 Hz, 2H) LCMS (ES) *m/z* 373 $(M-H)^-$

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil) (cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenoato (134)

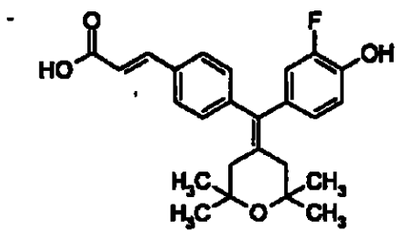
A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]-2-fluorofenol (**133**) (0 30 g, 0 80 mmol), etil acrilato (0 88 mL, 8 00 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 056 g, 0 08 mmol), trietilamina (0 56 mL, 4 00 mmol) y DMF (10 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc (100 mL) Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café rojizo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar 0 22 g (70%) del compuesto **134** como un aceite viscoso sin color ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 33 (t, J ≈

7 1 Hz, 3H), 1 57 (br s, 8H), 2 25-2 35 (m, 4H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 4 99 (d, J = 4 0 Hz, 1H), 6 39 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 75 -6 88 (m, 2H), 6 91 (t, J = 8 7 Hz, 1H), 7 14 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 44 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 16 0 Hz, 1H) LCMS (ES) *m/z*, 395 $(M+H)^+$, 393 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenóico (135)

A una solución de etil (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenoato (134 (0 22 g, 0 56 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 2 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2x50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 En concentración, se obtiene espuma café claro Se tritura con hexanos (contiene 1% MeOH) para dar el compuesto **135** como un sólido amarillo pálido (0 171 g, 84%) mp 164-165°C ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (br s, 8H), 2 10-2 30 (m, 4H), 6 45 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 70-6 78 (m, 1H), 6 80-6 90 (m, 1H), 7 14 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 16 2 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 74 (s, 1H), 12 35 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 367 $(M+H)^+$, *m/z* 365 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{23}H_{23}FO_3 \cdot 0\ 1\ H_2O$ C, 75 02, H, 6 35, Encontrado C, 74 93, H, 6 44

Ejemplo 46 (138)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]-2-fluorofenol (136)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 54 g, 8 13 mmol) en THF (20 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 45 mL, 4 07 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-bromofenil) (3-fluoro-4-hidroxifenil)metanona (82) (0 30 g, 1 02 mmol) y 2,2,6,6-tetrametil tetrahidro-4H-piran-4-ona (0 49 g, 3 05 mmol) en THF (6 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (20 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente

de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar 0 40 g (94%) del compuesto 136 como una espuma amarilla ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 20 (s, 6H), 1 22 (s, 6H), 2 18 (s, 2H), 2 23 (s, 2H), 5 04 (d, J = 4 0 Hz, 1H), 6 80-6 88 (m, 2H), 6 93 (t, J = 8 6 Hz, 1H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 42 (d, J = 8 3 Hz, 2H) LCMS (ES) *m/z* 417 (M-H)

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenoato (137)

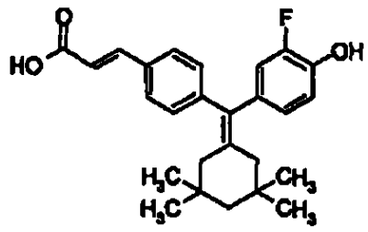
A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]-2-fluorofenol (1) (0 40 g, 0 95 mmol), etil acrilato (1 05 mL, 9 54 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 067 g, 0 10 mmol), Et_3N (0 70 mL, 4 77 mmol) y DMF (12 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc (100 mL) Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 20% EtOAc hexanos para dar 0 31 g (74%) del compuesto del título 137 como una espuma amarilla clara ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1 21 (s, 6H), 1 23 (s, 6H), 1 33 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 2 22 (s, 2H), 2 24 (s, 2H), 4 26 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 5 44 (br s, 1H), 6 40 (d, J = 15 9 Hz,

1H), 6 80-6 90 (m, 2H), 6 93 (t, J = 8 5 Hz, 1H), 7 17 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 46 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 15 9 Hz, 1H) LCMS (ES) *m/z*, 439 $(M+H)^+$, 437 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico (138)

A una solución de etil (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenoato (**137**) (0 30 g, 0 68 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 2 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 En concentración y agregando hexanos, el compuesto del título 138 se obtiene como un sólido blancuzco (0 227 g, 81%) mp 125-128°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 10 (s, 6H), 1 12 (s, 6H), 2 10 (s, 2H), 2 14 (s, 2H), 6 47 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 75-6 80 (m, 1H), 6 82-6 95 (m, 2H), 7 19 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 54 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 61 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 80 (s, 1H), 12 36 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 409 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{25}H_{27}FO_4 \cdot 0\ 4\ H_2O$ C, 71 89, H, 6 71, Encontrado C, 71 88, H, 6 92

Ejemplo 47 (141)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-2-fluorofenol (139)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 54 g, 8 13 mmol) en THF (20 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 45 mL, 4 07 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-bromofenil)(3-fluoro-4-hidroxifenil)metanona (2) (0 30 g, 1 02 mmol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (0 48 g, 3 05 mmol) en THF (6 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 1 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (20 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 30 1) para dar 0 33 g (78%) del compuesto

139 como un aceite viscoso amarillo claro ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 93 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 1 97 (s, 2H), 4 99 (d, J = 3 8 Hz, 1H), 6 78-6 87 (m, 2H), 6 90 (t, J = 8 6 Hz, 1H), 7 01 (d; J = 8 3 Hz, 2H), 7 40 (d, J = 8 4 Hz, 2H) LCMS (ES) *m/z* 415 $(M-H)^-$

Etapa 2: Etil (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (140)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]-2-fluorofenol (**139**) (0 33 g, 0 79 mmol), etil acrilato (0 87 mL, 7 90 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 056 g, 0 08 mmol), Et_3N (0 55 mL, 3 95 mmol) y DMF (10 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separado con la ayuda de agua y EtOAc (100 mL) Las capas se separan y la fase orgánica se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar 0 235 g (68%) del compuesto **140** como un aceite viscoso amarillo claro ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 92 (s, 6H), 0 94 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 32 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 95 (s, 2H), 1 97 (s, 2H), 4 25 (q, J = 7 1 Hz, 2H), 4 98 (d, J = 4 2 Hz, 1H), 6 39 (d, J = 16 0 Hz, 1H), 6 80-6 95 (m, 3H), 7 16 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 43 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 65 (d, J = 16 1 Hz, 1H) LCMS (ES) *m/z*, 437

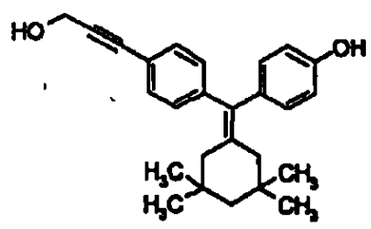
193

$(M+H)^+$, 435 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico (141)

A una solución de Etil (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenoato (**140**) (0 235 g, 0 54 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 2 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 En concentración y agregando hexanos, compuesto **141** se obtiene como sólido amarillo pálido (0 182 g, 83%) mp 193-195°C ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 87 (s, 6H), 0 89 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 88 (s, 2H), 1 91 (s, 2H), 6 45 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 6 76 (dd, J_1 = 8 2 Hz, J_2 = 1 6 Hz, 1H), 6 80-6 92 (m, 2H), 7 17 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 53 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 72 (s, 1H), 12 32 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 407 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{26}H_{29}FO_3 \cdot 1/6\ H_2O$ C, 75 89, H, 7 19, Encontrado C, 75 91, H, 7 17

Ejemplo 48 (145)



196

Etapa 1: (4-Iodofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (142)

Ácido 4-yodobenzóico (3 0 g, 11 58 mmol) se suspende en CH_2Cl_2 (50 mL) Oxalil cloruro (2 20 mL, 23 71 mmol) se agrega gota a gota, seguido por adición de tree gotas de DMF La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3 h CH_2Cl_2 y el exceso de oxalil cloruro se remueven bajo vacío El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (35 mL) con anisol (1 70 mL, 15 41 mmol) Se enfría en un baño de hielo, $AlCl_3$ (2 40 g, 17 78 mmol) se agrega en porciones La mezcla se agita a 0°C por 3 h, vierte en 1 N HCl (50 mL) con hielo, la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) El extracto de CH_2Cl_2 combinado se enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar un sólido café El producto crudo se tritura con hexanos calientes para dar 3 91 g (98%) del compuesto **142** como sólido beige claro ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 89 (s, 3H), 6 96 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 47 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 79 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 83 (d, J = 8 5 Hz, 2H) LCMS (APCI) *m/z*, 339 $(M+H)^+$

Etapa 2: (4-Hidroxifenil)(4-Iodofenil)metanona (143)

Una mezcla de (4-Yodofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (**142**) (1 50 g, 4 44 mmol) y $AlCl_3$ (2 40 g, 17 74 mmol) se refluye en benceno (50 mL) por 1 5 h y entonces se enfría a 0°C en un baño de hielo Agua (50 mL) se agrega lentamente, y la mezcla se extrae con éter (2 x 100 mL) Los extractos eterales combinados se enjuagan con agua, salmuera, y se secan sobre Na_2SO_4 La concentración y trituración con hexanos calientes proporcionó 1 36 g (95%) del

compuesto del título como un sólido café ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5 37 (br s, 1H), 6 90 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 47 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 75 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 83 (d, J = 8 5 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z*, 325 (M+H)$^+$, 323 (M-H)$^-$

Etapa 3: 4-[(4-Yodofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (144)

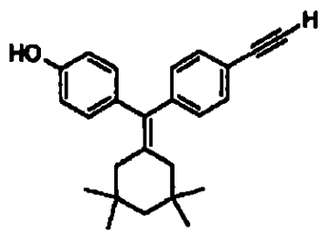
A una suspensión agitada de polvo de zinc (2 20 g, 33 6 mmol) en THF (75 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (1 85 mL, 16 8 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de (4-hidroxifenil)(4-iodofenil)metanona (**143**) (1 36 g, 4 20 mmol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (1 98 g, 12 6 mmol) en THF (20 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 25 minutos La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (75 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (200 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan. La capa acuosa se extrae además con EtOAc (50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar un residuo sólido, que se tritura con hexanos calientes para

dar 1 03 g (55%) compuesto **144** como un sólido blanco mp 148-149°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 85 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 85-6 95 (m, 4H), 7 61 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 29 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 445 $(M-H)^-$

Etapa 4: 4-[[4-(3-hidroxi-1-propin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (145)

A una solución desgasada de 4-[(4-iodofenil)(3,3,5,5-tetra metilciclohexilideno)metil]fenol (**144**) se agregan $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0 04 mmol), CuI (8 mg, 0 04 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0 30 mL, 1 71 mmol) y alcohol propargilo (45 µL, 0 76 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, vierte en NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y agua (5 mL), extrae con EtOAc (3 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 30% EtOAc hexanos para dar 0 106 g (74%) del compuesto **145** como sólido amarillo pálido mp 141-142°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 85 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 85 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 4 25 (d, J = 5 9 Hz, 2H), 5 28 (t, J = 5 9 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 31 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 29 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 375 $(M+H)^+$, 373 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{26}H_{30}O_2 \cdot 0\ 1\ H_2O$ C, 82 98, H, 8 09, Encontrado C, 82 88, H, 8 19

Ejemplo 49 (147)



Etapa 1: 4-((3,3,5,5-Tetrametilciclohexilideno){4-[(trimetilsilil)etinil]fenil} metil)fenol (146)

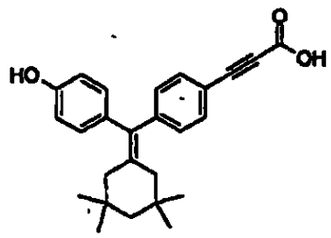
A una solución desgasada de 4-[(4-Yodofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol(**144**) (0 305g, 0 68 mmol) en DMF (8 mL) se agregan $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48 mg, 0 07 mmol), CuI (13 mg, 0 07 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0 55 mL, 3 10 mmol) y trimetilsililacetileno (0 12 mL, 0 82 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, vierte en NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y agua (10 mL), extrae con EtOAc (2 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café obscuro El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar sólido café claro, que se enjuaga con hexanos fríos para producir 0 18 g (64%) del compuesto del título **146** como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 22 (s, 9H), 0 89 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 27 (s, 2H), 1 91 (s, 2H), 1 97 (s, 2H), 4 55 (br s, 1H), 6 72 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 00 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 08 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 36 (d, J = 8 3 Hz,

2H) LCMS (ESI) *m/z* 415 (M-H)⁻

Etapa 2: 4-[(4-Etinilfenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (147)

4-((3,3,5,5-Tetrametilciclohexilideno){4-[(trimetilsilil)etinil]fenil} metil)fenol (**146**) (0 175 g, 0 42 mmol) se disuelve en MeOH (10 mL) A esta solución se agrega K_2CO_3 (0 18 g, 1 26 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, vierte en agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como sólido café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para dar 0 14 g (97%) del compuesto del título **147** como un sólido blanco mp 138-139°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 28 (s, 2H), 1 93 (s, 2H), 1 97 (s, 2H), 3 03 (s, 1H), 4 55 (br s, 1H), 6 73 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 11 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 39 (d, J = 8 2 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 343 (M-H)⁻

Ejemplo 50 (149)



Etapa 1: Etil 3-(4-[(4-([(etiloxi)carbonil]oxi)fenil)(3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propionato (148)

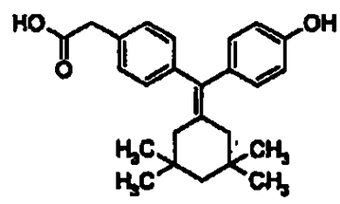
Tris(dibenzilideno acetona)dipaladio (10 mg, 0 01 mmol) y P(o-tolil)$_3$ (14 mg, 0 04 mmol) se agitan en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente por 1 h A esta mezcla se agrega 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (0 15 mL, 0 81 mmol) seguido por una solución de 4-[(4-etinilfenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**147**) (0 127 g, 0 37 mmol) y cantidad catalítica de DMAP en CH_2Cl_2 (2 mL) La mezcla resultante se calienta bajo reflujo lento Etil cloroformato (0 12 mL, 1 18 mmol) se agrega gota a gota La mezcla de reacción se agita a 40°C durante la noche, vierte en agua, extrae con EtOAc (2 x 30 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 15% EtOAc hexanos para producir 88 mg (49%) del compuesto **148** como un aceite amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 30-1 40 (m, 6H), 1 93 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 4 20-4 35 (m, 4H), 7 05-7 20 (m, 6H), 7 49 (d, J = 7 9 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 489 $(M+H)^+$

Etapa 2: ácido 3-(4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propiónico (149)

A una solución de etil 3-{4-[(4-{[(etiloxi)carbonil]oxi} fenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propionato (**148**) (88 mg, 0 18 mmol) en una mezcla de EtOH (4 mL) y THF (4 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (5 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con

una solución acuosa de 1 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 En concentración y trituración con 1 1 hexanos/éter calientes (contuvo 1 % de metanol), (35 mg (50%) del compuesto **149** se obtiene como un sólido blanco mp 172-174°C (dec) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 24 (s, 2H); 1 85 (s, 2H), 1 91 (s, 2H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 19 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 52 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H), 13 73 (s, 1H) HRMS (EI) Calc para $C_{32}H_{44}O_3Si_2$ 532 2829 (M^+), Encontrado 532 1591

Ejemplo 51 (154)



Etapa 1: ácido 4-[2-(Metiloxi)-2-oxoetil]benzóico (150)

A una suspensión de ácido 4-(carboximetil)benzóico (2 43 g, 13 5 mmol) en metanol (30 mL) se agrega tionil cloruro (50 µL, 0 67 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 5 5 h, y una solución clara se obtiene El solvente se remueve bajo presión reducida El residuo se toma en éter (100 mL), se enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2x50 mL) y agua (30 mL) El $NaHCO_3$ combinado y extracto de agua se acidifica con HCl concentrado en un baño de hielo La precipitación blanca se recolecta y se enjuaga con

agua, se seca para producir 2 30 g (88%) compuesto **150** como un sólido blanco El material se utiliza sin purificación adicional mp 134-136°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 71 (s, 5H), 7 40 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 8 07 (d, J = 8 2 Hz, 2H) LCMS (ESI), *m/z*, 193 $(M-H)^-$

Etapa 2: ácido metil (4-([4-(metiloxi)fenil]carbonil)fenil)acetato (151)

Ácido 4-[2-(Metiloxi)-2-oxoetil]benzóico (**150**) (1 0 g, 5 15 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (25 mL) Oxalil cloruro (0 92 mL, 10 3 mmol) se agrega gota a gota, seguido por adición de dos gotas de DMF La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h CH_2Cl_2 y el exceso de oxalil cloruro se remueven bajo vacío El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (15 mL) con anisol (0 74 mL, 6 70 mmol) Se enfría en un baño de hielo, $AlCl_3$ (1 04 g, 7 73 mmol) se agrega en porciones La mezcla se agita a 0°C por 4 h, entonces se agita a temperatura ambiente por 20 minutos Se vierte en 1 N HCl (25 mL) con hielo, la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 60 mL) El extracto CH_2Cl_2 combinado se enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de silice eluída con hexanos EtOAc (5 1) para dar 1 00 g (68%) del compuesto **151** como aceite sin color ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 71 (s, 2H), 3 72 (s, 3H), 3 88 (s, 3H), 6 96 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 38 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 72 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 82 (d, J = 8 8 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z*, 285 $(M+H)^+$, 283 $(M-H)^-$

Etapa 3: Metil (4-[(4-hidroxifenil)carbonil]fenil)acetato (152)

Una mezcla de metil (4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}fenil)acetato (**151**) (1 00 g, 3 52 mmol) y $AlCl_3$ (1 90 g, 14 07 mmol) se refluye en benceno (40 mL) por 1 h y entonces se enfría a 0°C en un baño de hielo Agua (35 mL) se agrega lentamente, y la mezcla se extrae con éter (2 x 50 mL, cada una conteniendo 15 mL de EtOAc) El extracto etereal combinado se enjuaga con agua, salmuera, y se secan sobre Na_2SO_4 La concentración dio aceite café claro, que se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 45% EtOAc hexanos para dar 0 86 g (90%) del compuesto **152** como aceite sin color ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3 71 (s, 2H), 3 72 (s, 3H), 5 63 (br s, 1H), 6 89 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 38 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 72 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 77 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 8 24 (d, J = 7 9 Hz, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 271 $(M+H)^+$, 269 $(M-H)^-$

Etapa 4: Metil {4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acetato (153)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (1 67 g, 25 45 mmol) en THF (60 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (1 40 mL, 12 72 mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de metil {4-[(4-hidroxifenil)carbonil]fenil}acetato (**152**) (0 86 g, 3 18 mmol) y 3,3,5,5-tetrametil ciclohexanona (1 50 g, 9 55 mmol) en THF (20 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por

293

1 5 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (60 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (150 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 20% EtOAc hexanos para dar aceite café claro, que al agregar hexanos se solidifica El sólido se tritura con hexanos calientes para dar 0 90 g (72%) de **153** como un sólido blanco mp 154-155°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 27 (s, 2H), 1 95 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 3 58 (s, 2H), 3 68 (s, 3H), 4 56 (br s, 1H), 6 72 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 8 1 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 393 $(M+H)^+$, 391 (M-H)

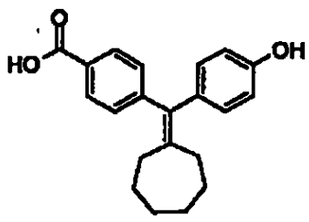
Etapa 5: ácido {4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil} acético (154)

A una solución de metil {4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acetato (**153**) (0 20 g, 0 51 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto

206

orgánico, combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 En concentración y trituración con hexanos calientes (conteniendo 1 % metanol), el compuesto del título **154** se obtiene como un sólido blanco (0 185 g, 96%) mp 220-221°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 87 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 3 49 (s, 2H), 6 64 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 14 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 24 (s, 1H), 12 26 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 401 $(M+Na)^+$, 377 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{25}H_{30}O_3 \cdot 1/6\ H_2O$ C, 78 71, H, 8 01, Encontrado C, 78 73, H, 7 98

Ejemplo 52 (155)



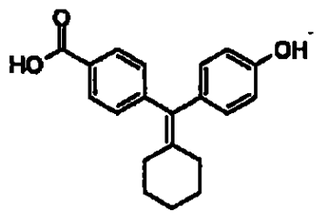
Etapa 1: ácido 4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico (155)

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un condensador de reflujo, barra de agitación magnética, y dos entradas de nitrógeno, se agregan polvo de zinc (0 39 g, 5 97 mmoL), y THF anhídro (15 mL) A la suspensión agitada se agrega $TiCl_4$ (0 31 mL, 0 54 g, 2 83 mmoL) lentamente a través de una jeringa a RT bajo una atmósfera de nitrógeno (Nota emanación significativa ocurrió durante la adición de $TiCl_4$) Dos entradas de nitrógenos se utilizan

para acomodar el incremento de presión transitoria posible durante adición de $TiCl_4$) La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 5 h Una solución de cicloheptanona (0 26 mL, 0 25 g, 2 23 mmoL) y metil 4-[(4-hidroxifenil)carbonil]benzoato (**24**) (0 19 g, 0 74 mmoL) en THF (15 mL) se agrega a la mezcla de reacción La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT A la mezcla de reacción agitada se agrega H_2O (5 mL) seguido por 10% K_2CO_3 acuoso (5 mL) La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite con la ayuda de H_2O y EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un líquido amarillo El producto crudo se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 95 5) para dar 0 228 g del éster metil impuro como un aceite sin color A una solución de metil 4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzoato (0 23 g) en THF (3 mL) y EtOH (3 mL) se agrega 1 N NaOH (6 mL) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción agitada se calienta a 85°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 4 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja permanecer a RT durante la noche La mezcla de reacción se concentra parcialmente *in vacuo* para remover el THF y EtOH A la solución básica acuosa se agrega 1 N HCl a pH ~1 (como se juzga por papel tornasol) La mezcla acuosa

ácida turbia se transfiere a un embudo separado con la ayuda de H_2O y CH_2Cl_2 y las capas se separan La fase orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un sólido blanco El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase' inversa usando una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (50 50 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 070 g (29% durante dos etapas) del compuesto del título **155** como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (m, 8H), 2 17 (m, 2H), 2 24 (m, 2H), 6 66 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 691 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 21 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 84 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 31 (s, 1H), 12 81 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para C2, H2, O3 321 1491 $(M-H)^-$ Encontrado 321 1513

Ejemplo 53 (157)



Etapa 1: Metil 4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]benzoato (156)

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agregan polvo de zinc (0 40 g, 6 12 mmoL) y THF anhídro (15 mL) A la suspensión agitada se agrega lentamente por jeringa $TiCl_4$ (0 32 mL, 0 55 g, 2 9 mmoL) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h Una solución de ciclohexanona (0 24 mL, 0 227 g, 2 3 mmoL) y metil 4-[(4-

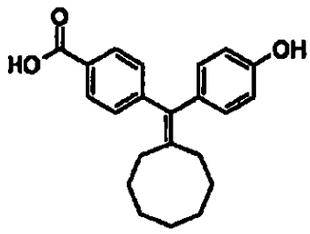
hidroxifenil)carbonil]benzoato (**24**) (0 20 g, 0 78 mmoL) en THF anhídro (5 mL) se agrega a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT A la mezcla de reacción se agrega H_2O (5 mL) seguido por 10% K_2CO_3 (5 mL) La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite con la ayuda de H_2O y EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo as un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 95 5) para dar 0 176 g (70%) del compuesto **156** como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 53 (m, 6H), 2 10 (m, 2H), 2 17 (m, 2H), 3 80 (s, 3H), 6 66 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 86 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 9 34 (s, 1H)

Etapa 2: ácido 4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico (157)

A una solución de metil 4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]benzoato (**156**) (0 175 g, 0 54 mmoL) en THF (3 mL) y EtOH (3 mL) se agrega 1 N NaOH (6 mL) a RT La mezcla de reacción se calienta entre 85-90°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se concentra parcialmente *in vacuo* para remover el THF y EtOH La mezcla básica acuosa se diluye con H_2O y el pH se ajusta a ~1 (como se juzga por papel

tornasol) con 1 N HCl La mezcla acuosa ácida se extrae con CH_2Cl_2 (2 X) Los extractos orgánicos se combinan, se secan ($MgSO_4$), se filtran, y el filtrado se concentra para dar 0 087 g (52%) del compuesto **157** como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 53 (m, 6H), 2 11 (m, 2H), 2 17 (m, 2H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 85 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 15 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 84 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 35 (s, 1H), 12 81 (br s, 1) LRMS (ESI) *m/z* 307 $(M-H)^-$

Ejemplo 54 (159)



Etapa 1: Metil 4-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]benzoato (158)

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agrega polvo de zinc (0 40 g, 6 12 mmoL) seguido por THF anhídro (15 mL) A la suspensión agitada se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 32 mL, 0 55 g, 2 9 mmoL) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h A la mezcla de reacción se agrega una solución de metil 4-[(4-hidroxifenil)carbonil]benzoato (**24**) (0 193 g, 0 75 mmoL) y ciclooctanona (0 31 g, 2 46 mmoL) en THF anhídro (5 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno a 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT A la mezcla de reacción se

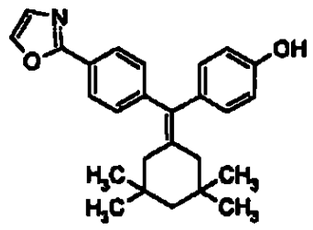
agrega H_2O (5 mL) seguido por 10% K_2CO_3 (5 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite con la ayuda de H_2O y EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra para dar a aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 95 5) para dar 0 159 g (60%) del compuesto **158** como un aceite ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 36-1 54 (m, 8H), 1 59 (m, 2H), 2 14 (m, 2H), 2 20 (m, 2H), 3 80 (s, 3H), 6 67 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 26 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 87 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 30 (s, 1H)

Etapa 2: ácido 4-[Ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico (159)

A metil 4-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]benzoato (**158**) (0 159 g, 0 45 mmoL) se agrega THF (3 mL) y EtOH (3 mL) seguido por 1 N NaOH (6 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta entre 85-90°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se concentra parcialmente *in vacuo* para remover el THF y EtOH A la mezcla acuosa básica se agrega agua El pH de la solución básica se ajusta a ~1 (de acuerdo a papel tornasol) con 1 N HCl La mezcla acuosa ácida se extrae con CH_2Cl_2 (2 X) Los extractos orgánicos se combinan, se secan ($MgSO_4$), se filtran, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa

usando una columna C-18 con un gradiente CH_3CN H_2O (50 50 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 075 g (49%) de compuesto como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 38-1 56 (m, 8H), 1 60 (m, 2H), 2 15 (m, 2H), 2 21 (m, 2H), 6 68 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 85 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 30 (s, 1H), 12 81 (s, 1H) Anal Calc para $C_{22}H_{24}O_3$ C, 78 54, H, 7 19 Encontrado C, 78 29, H, 7 17

Ejemplo 55 (160)

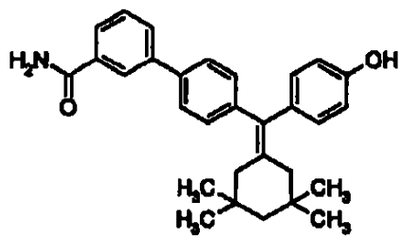


Etapa 1: 4-[[4-(1,3-Oxazol-2-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol(160)

A una suspensión agitada de ácido 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico (**26**) (0 373 g, 1 02 mmoL) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agrega gota a gota a través de una jeringa con oxalil cloruro (0 15 mL, 0 218 g, 1 72 mmoL) seguido por DMF (4 gotas) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno Burbujeo ocurrió en la adición de DMF Después de varios minutos, CH_2Cl_2 (10 mL) se agrega y la mezcla de reacción se agita a RT bajo una atmósfera de nitrógeno por 0 5 h La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y tolueno se agrega al residuo El tolueno se remueve *in vacuo* para dar el cloruro ácido crudo Al cloruro ácido

crudo se agrega sulfona de tetrametileno (3 mL), K_2CO_3 (0 38 g, 2 75 mmoL) y 1 H-1, 2, 3-triazol (0 065 mL, 0 077 g, 1 12 mmoL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 140°C bajo una atmósfera de nitrógeno El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción cruda se aplica a una precolumna de SiO_2 y el compuesto del título se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar 0 072 g del producto impuro como un aceite amarillo viscoso El producto impuro se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 023 g (6%) del compuesto **160** como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 87 (s, 6H), 0 89 (s, 6H), 1 26 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 1 93 (s, 2H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 27 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 34 (s, 1H), 7 89 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 8 18 (s, 1H), 9 31 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{26}H_{30}NO_2$ 388 2277 $(M+H)^+$ Encontrado 388 2288

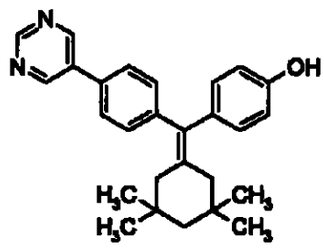
Ejemplo 56 (161)



Etapa 1: 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilcarboxamida (161)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (85% puro-contiene 15% 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona) (0 10 g, 0 21 mmoL), ácido benzamida 3-borónico (0 095 g, 0 58 mmoL), éster de titanio(trifenilfosfina)paladio (0) (0 025 g, 0 022 mmoL), 2 M Na_2CO_3 (3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (5 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se divide entre H_2O y CH_2Cl_2 La fase orgánica se separa, se enjuaga con H_2O seguido por salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite café obscuro El producto crudo se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 98 2) para dar 0 074 g de producto impuro El producto impuro se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente CH_3CN H_2O (50 50 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 024 g (26%) del compuesto **161** como un sólido blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 26 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 22 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 39 (br s, 1H), 7 50 (t, J = 7 7 Hz, 1H), 7 63 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 80 (m, 2H), 8 06 (br s, 1H), 8 12 (s, 1H), 9 27 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{30}H_{34}NO_2$ 440 2590 $(M+H)^+$ Encontrado 440 2604

Ejemplo 57 (162)

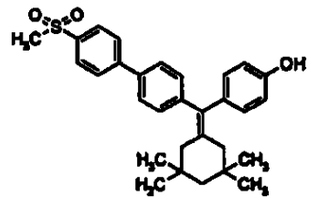


Etapa 1: 4-[[4-(5-Pirimidinil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (162)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (85% puro-contiene 15% 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona) (0 116 g, 0 25 mmoL), ácido pirimidina-5-borónico (0 103 g, 0 83 mmoL), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 025 g, 0 022 mmoL), 2 M Na_2CO_3 (3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (8 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 5 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y se divide entre H_2O y EtOAc La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar a aceite café El producto crudo se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 90 10) para dar el producto impuro El producto impuro se purifica por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 045 g (45%) del

compuesto **162** como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 26 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 26 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 72 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 11 (s, 2H), 9 14 (s, 1H), 9 29 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{27}H_{31}N_2O$ 399 2436 $(M+H)^+$ Encontrado 399 2437

Ejemplo 58 (163)

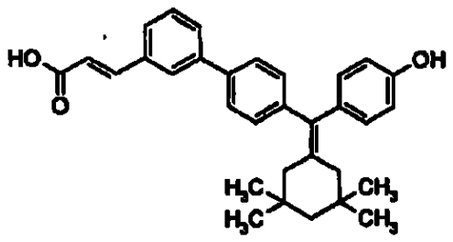


Etapa 1: 4-[[4'-(Metilsulfonil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (163)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metilifenol (**14**) (85% puro-contiene 15% 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona) (0 117 g, 0 25 mmoL), ácido 4-(metanosulfonil)bencenoborónico (0 165 g, 0 82 mmoL), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 026 g, 0 023 mmoL), 2 M Na_2CO_3 (3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (8 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 5 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y se divide entre H_2O y EtOAc La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar a aceite café El producto crudo se

purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 75 25) para dar 0 063 g (53%) del compuesto **163** como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 26 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 3 23 (s, 3H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 25 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 67 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 91 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 95 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 9 29 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{30}H_{33}O_3S$ 473 2150 $(M-H)^-$ Encontrado 473 2168

Ejemplo 59 (164)

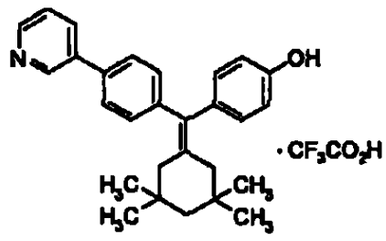


Etapa 1: ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilil}-2-propenóico (164)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (85% puro-contiene 15% 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona) (0 117 g, 0 25 mmoL), ácido 3-(2-carboxivinil)bencenoborónico (0 117 g, 0 61 mmoL), ester de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 026 g, 0 022 mmoL), 2 M Na_2CO_3 (3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (8 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se transfiere a

un embudo separado y se divide entre H_2O y EtOAc La fase orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$), se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar un aceite El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C-18 con un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) y 0 05% TFA como un modificador para dar 0 046 g (39%) del compuesto **164** como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 26 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 6 63 (d, J = 16 2 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 20 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 46 (t, J = 7 7 Hz, 1H), 7 65 (m, 5H), 7 95 (s, 1H), 9 27 (s, 1H), 12 39 (br s, 1H) Anal Calc para $C_{32}H_{34}O_3 \cdot 0\ 25\ H_2O$ C, 81 58, H, 7 38 Encontrado C, 81 62, H, 7 33

Ejemplo 60 (165)

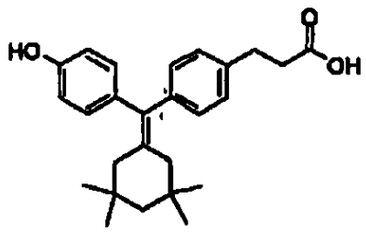


Etapa 1: 4-[(4-(3-Piridinil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol trifluoroacetato (165)

A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (85% puro-contiene 15% 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona) (0 10 g, 0 21 mmoL), ácido piridina-3-borónico (0 077 g, 0 63 mmoL), éster de titanio (trifenilfosfina)paladio (0) (0 028 g, 0 024 mmoL), 2 M Na_2CO_3 (3 mL), y éter dimetil de etilenglicol (8 mL) La mezcla de reacción

agitada se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y se divide entre H_2O y EtOAc La fase orgánica se separa, se enjuaga con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar un aceite café-naranja El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa en una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (50 50 a 100 0)usando 0 05% TFA como un modificador para dar 0 018 g (17%) del compuesto **165** como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 26 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 25 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 60 (m, 1H), 7 68 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 8 24 (br d, J = 8 0 Hz, 1H), 8 60 (d, J = 4 6 Hz, 1H), 8 95 (m, 1H), 9 29 (br s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{28}H_{32}NO$ 398 2484 $(M+H)^+$ Encontrado 398 2484

Ejemplo 61 (170)



Etapa 1: ácido 4-[3-(Metiloxi)-3-oxopropil]benzóico acid (166)

A una suspensión de ácido 3-(4-carboxifenil)propiónico (2 0 g, 10 1 mmol) en metanol (20 mL) se agrega tionil cloruro (38 pL, 0 50 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

por 16 h, y una solución clara se obtiene El solvente se remueve bajo presión reducida El residuo se toma en éter (100 mL), se enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 mL) y agua (50 mL) El $NaHCO_3$ combinado y extracto de agua se acidifica con HCl concentrado en un baño de hielo El sólido blanco precipitado se recolecta, se enjuaga con agua y se seca para producir 1 76 g (84%) del compuesto **166** como sólido blancuzco El material se utiliza sin purificación adicional mp 146-148°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 66 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 3 02 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 3 67 (s, 3H), 7 30 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 8 03 (d, J = 8 1 Hz, 2H) LCMS (ES), *m/z*, 209 $(M+H)^+$, 207 $(M-H)^-$

Etapa 2: Metil 3-(4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}fenil)propanoato (167)

Ácido 4-[3-(Metiloxi)-3-oxopropil]benzóico (**166**) (1 0 g, 4 80 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (25 mL) Oxalil cloruro (0 86 mL, 9 61 mmol) se agrega gota a gota, seguido por adición de dos gotas de DMF La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h Cloruro de metileno y el exceso de oxalil cloruro se remueven bajo vacío El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (15 mL) con anisol (1 05 mL, 9 60 mmol) Se enfría en un baño de hielo, $AlCl_3$ (0 97 g, 7 20 mmol) se agrega en porciones. La mezcla se agita a 0°C por 3 5 h, entonces se agita a temperatura ambiente por 1 5 h Se vierte en 1 N HCl (25 mL) con hielo, la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) El extracto CH_2Cl_2 combinado se enjuaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía

en una columna de gel de sílice eluída con hexanos EtOAc (8 1 a 5 1) para dar 0 90 g (63%) del compuesto del título **167** como sólido blanco similar a algodón ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 68 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 3 03 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 3 68 (s, 3H), 3 89 (s, 3H), 6 96 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 30 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 70 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 81 (d, J = 8 8 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 299 $(M+H)^+$

Etapa 3: Metil 3-{4-[(4-hidroxifenil)carbonil]fenil} propanoato (168)

Una mezcla de metil 3-(4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}fenil)propanoato (**167**) (0 45 g, 1 51 mmol) y $AlCl_3$ (0 82 g, 6 03 mmol) se refluye en benceno (20 mL) por 1 h y entonces se enfría a 0°C en un baño de hielo Agua (15 mL) se agrega lentamente, y la mezcla se extrae con éter (2 x 50 mL) El extracto étereal combinado se enjuaga con agua, salmuera, y se secan sobre Na_2SO_4 La concentración dió aceite café claro, que se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 45% EtOAc hexanos para dar 0 41 g (96%) del compuesto del título **168** como aceite sin color ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2 68 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 3 03 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 3 68 (s, 3H), 5 44 (s, 1H), 6 89 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 30 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 69 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 77 (d, J = 8 8 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 285 $(M+H)^+$, *m/z* 283 $(M-H)^-$

Etapa 4: Metil 3-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}propanoato (169)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 76 g, 11 54 mmol) en THF (30 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 64 mL, 5 77

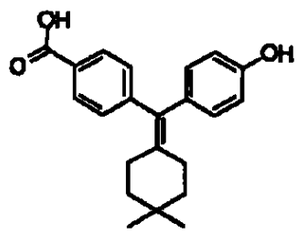
mmol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla se calienta a reflujo por 2 h Una solución de metil 3-(4-[(4-hidroxifenil)carbonil]fenil)propanoato (**168**) (0 41 g, 1 44 mmol) y 3,3,5,5-tetrametil ciclohexanona (0 68 g, 4 33 mmol) en THF (10 mL) se agrega a la mezcla La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente A la mezcla de reacción se agrega lentamente 10% K_2CO_3 acuoso (30 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc (100 mL) El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae además con EtOAc (25 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un aceite amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 20% EtOAc hexanos para dar aceite café claro, que al agregar hexanos se solidifica El sólido se tritura con hexanos calientes para dar 0 40 g (68%) del compuesto **169** como un sólido blanco mp 129-130°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 92 (s, 12H), 1 27 (s, 2H), 1 94 (s, 2H), 1 95 (s, 2H), 2 61 (t, J = 7 5 Hz, 2H), 2 91 (t, J = 7 5 Hz, 2H), 3 66 (s, 3H), 4 57 (s, 1H), 6 73 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 04-7 10 (m, 4H) LCMS (ESI) *m/z* 429 $(M+Na)^+$, *m/z* 405 $(M-H)^-$

Etapa 5: ácido 3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-

tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}propanóico (170)

A una solución de metil 3-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}propanoato (**169**) (0 20 g, 0 49 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (6 mL) se agrega una solución acuosa de 1 N NaOH (7 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 En concentración y trituración con hexanos calientes (contained 1 % metanol), el compuesto del título **170** se obtiene como un sólido blanco (0 177 g, 92%) mp 243-244°C ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 95 (s, 2H), 1 98 (s, 2H), 2 58 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 2 87 (t, J = 7 7 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 12 (d, J = 8 1 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 393 $(M+H)^+$, *m/z* 391 $(M-H)^-$

Ejemplo 62 (172)



Etapa 1: éster metil de ácido 4-[(4,4-Dimetil-ciclohexilideno)-(4-hidroxi-fenil)-metil]-benzólco (171)

A una pasta de polvo de zinc (0 26 g, 4 01 mmol) en tetrahidrofuran seco (9 mL) se agrega lentamente tetracloruro de

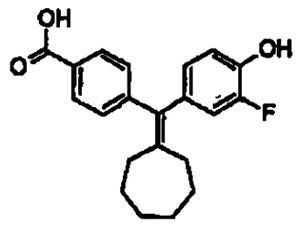
titanio (0 21 mL, 1 95 mmol) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 5 h, después una solución de 4, 4-dimetil-ciclohexanona (0 2 g, 1 58 mmol) y éster metil de ácido 4-(4-hidroxi-benzoil)-benzóico (**24**) (0 135 g, 0 53 mmol) en tetrahidrofuran seco (9 mL) se agrega La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, agua (5 mL) se agrega seguido por 10% K_2CO_3 (5 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, filtran y concentran El material crudo se carga en sílice y se purifica por cromatografía flash con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 80 20) para dar 0 162 g (88%) del compuesto del título **171** como un aceite ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 93 (s, 6H), 1 31-1 33 (m, 4H), 2 12-2 19 (m, 4H), 3 81 (s, 3H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 18 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 86 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 9 36 (s, 1H)

Etapa 2: ácido 4-[(4,4-Dimetil-ciclohexilideno)-(4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico acid (172)

A una solución de THF (2 mL) y etanol (2 mL) conteniendo metil éster de ácido 4-[(4,4-dimetil-ciclohexilideno)-(4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico (**171**) (0 16 g, 0 457 mmol) se agrega 1 N NaOH (4 mL) La mezcla de reacción se calienta a 65°C por 4 h La mezcla de reacción se concentra parcialmente para remover el EtOH y THF A la

mezcla acuosa básica se agrega 1 N HCl a pH ~1 (de acuerdo a papel tornasol) La solución acuosa ácida se extrae con diclorometano y el combinado orgánico se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y concentra El material crudo se tritura con diclorometano, filtra, y se seca para dar 0 132g (85%) del compuesto del título **172** como un polvo blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 93 (s, 6H), 1 32 (s, 4H), 2 12-2 19 (m, 4H), 6 66 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 14 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 83 (d, J = 8 Hz, 2H), 9 33 (s, 1H), 12 74 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{22}H_{23}O_3$ 335 1647 $(M-H)^-$ Encontrado 335 1640

Ejemplo 63 (174)



Etapa 1: metil éster de ácido 4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-benzóico (173)

A una pasta fría de $AlCl_3$ (2 01 g, 15 1 mmol) en diclorometano (10 mL) se agrega lentamente metil éster de ácido 4-clorocarbonil-benzóico (2 g, 10 1 mmol) en diclorometano (5 mL) La mezcla de reacción se agita por 20 min en el baño de hielo entonces 2-fluoroanisol (1 4 mL, 12 1 mmol) en diclorometano (5 mL) se agrega La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 20 h La mezcla de reacción se vierte en hielo 1 N HCl (10 mL) y la mezcla se agita por 15 min La mezcla de reacción se transfiere a un

embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos se combinan, se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y concentran El sólido crudo se tritura con hexanos calientes, filtra y se enjuaga con hexanos para dar 0 5 g (17%) del compuesto 173 como un polvo blanco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 89 (s, 3H), 3 94 (s, 3H), 7 32 (t, J = 8 5 Hz, 1H), 7 57 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 59-7 63 (m, 1H), 7 81 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 8 04 (s, 1H), 8 10 (d, J = 8 3 Hz, 2H)

Etapa 2: ácido 4-[Cicloheptilideno-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico acid (174)

$AlCl_3$ (0 97 g, 7 28 mmol) se agrega en porciones a través de un embudo de adición a una solución de metil éster de ácido 4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-benzóico (173) (0 50 g, 1 73 mmol) en tolueno (8 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 20 h y se deja enfriar a RT Agua (10 mL) se agrega lentamente a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se transfiere a un embudo separado y se extrae con EtOAc, el combinado orgánico se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y concentra para dar un sólido El sólido resultante se tritura con diclorometano La suspensión se filtra, y el sólido filtrado se seca para dar 0 37 g del producto crudo como una mezcla de ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-benzóico y metil éster de ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-benzóico de acuerdo a ^1H NMR y LCMS (ESI) El producto crudo se utiliza sin purificación adicional A una pasta de polvo de zinc (0 67 g, 10 3 mmol) en THF seco (11 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 55

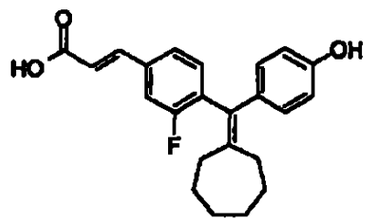
225

mL, 4 99 mmol) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 5 h A la mezcla de reacción se agrega una solución de cicloheptanona (0 48 mL, 4 05 mmol) y la mezcla arriba mencionada de ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-benzóico y metil éster de ácido 4-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-benzóico (0 37 g) en tetrahidrofuran seco (11 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, agua (15 mL) se agrega seguido por 10% K_2CO_3 (15 mL) La reacción se filtra a través de un cojinete de Celite, y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y concentran El material crudo se carga en gel de sílice y parcialmente se purifica por cromatografía flash con un gradiente CH_2Cl_2 MeOH (100 0 a 98 2) para producir el compuesto del título impuro (0 15 g) así como también metil éster de ácido 4-[cicloheptilideno-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico impuro (0 22 g) de acuerdo a ^1H NMR El ácido benzóico impuro se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (50 50 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 072 g (12% basado en metil éster de ácido 4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-benzóico) del compuesto **174** como un sólido amorfo amarillo ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (m, 8H), 2 16 (m, 2H), 2 18 (m, 2H), 6 71 (d, J = 1 8 Hz, 1H), 6 75-6 88 (m,

226

2H), 7 21 (d, J = 8 Hz, 2H), 7 85 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 76 (s, 1H), 12 84 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{21}H_{20}FO_3$ 339 1396 $(M-H)^-$ Encontrado 339 1411

Ejemplo 64 (177)



Etapa 1: 4-[(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-cicloheptilideno-metil]-fenol (175)

A una pasta de polvo de Zn (3 4 g, 51 5 mmol) en tetrahidrofuran seco (50 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (2 7 mL, 25 1 mmol) a RT bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 5 h A la mezcla de reacción se agrega una solución de cicloheptanona (2 4 mL, 20 3 mmol) y (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-hidroxi-fenil)-metanona (76) (2 g, 6 78 mmol) en tetrahidrofuran seco (50 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, entonces agua (40 mL) se agrega seguido por 10% K_2CO_3 (40 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y concentran El material

crudo se carga en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 90 10) para dar 2 24 g (88%) del compuesto **175** ^{1}H NMR indica que el producto contiene ~3% cicloheptanona ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 43-1 50 (m, 8H), 2 05-2 08 (m, 2H), 2 23-2 24 (m, 2H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 14, (t, J = 8 1 Hz, 1H), 7 32-7 35 (m, 1H), 7 44-7 47 (m, 1H), 9 33 (s, 1H)

Etapa 2: étil éster de ácido 3-(4-[Cicloheptilideno-(4-hidroxI-fenIl)-metIl]-3-fluoro-fenil)-acrílico (176)

A una solución de 4-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-cicloheptilideno-metil]-fenol (**175**) (1 0 g, 2 66 mmol) en DMF (27 mL) se agrega etil acrilato (2 9 mL, 26 6 mmol), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 187 g, 0 266 mmol) y Et_3N (2 2 mL, 15 99 mmol) La mezcla de reacción se calienta a 100°C por 20 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL) La mezcla acuosa se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y concentran El material crudo se carga en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 90 10) para dar 0 85 g (81%) del compuesto del título **176** como un aceite ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 22 (t, J = 7 1 Hz, 3H), 1 48-1 51 (m, 8H), 2 07-2 10 (m, 2H), 2 25 (s, 2H), 4 13-4 18 (m, 2H), 6 61-6 66 (m, 3H), 6 92 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 20 (t, J = 7 8 Hz, 1H), 7 47 (d, J = 6 6 Hz, 1H),

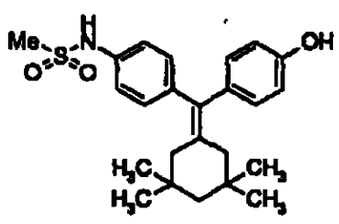
228

7 56-7 60 (m, 2H), 9 32 (s, 1H)

Etapa 3: ácido 3-{4-[Cicloheptilideno-(4-hidroxi-fenil)-metil]-3-fluoro-fenil}-acrílico (177)

A una solución de étil éster de ácido 3-{4-[cicloheptilideno-(4-hidroxi-fenil)-metil]-3-fluoro-fenil}-acrílico (176) (0 8 g, 2 15 mmol) en THF (10 mL) y etanol (10 mL) se agrega 1 N hidróxido de sodio (21 mL) La mezcla de reacción se calienta a 65°C por 2 5 h La mezcla de reacción se concentra parcialmente para remover el EtOH y THF A la mezcla acuosa básica se agrega 1 N HCl a pH ~1 (de acuerdo a papel tornasol) La solución acuosa ácida se extrae con diclorometano y el combinado orgánico se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y concentra El material crudo se tritura con diclorometano, se filtra y se seca para dar 0 065g (10%) del compuesto 177 como un polvo blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 51 (b, 8H), 2 09 (m, 2H), 2 25 (m, 2H), 6 52 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 19 (t, J = 7 8 Hz, 1H), 7 43-7 49 (m, 1H), 7 51-7 53 (m, 2H), 9 32 (s, 1H), 12 43 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{23}H_{22}FO_3$ 365 1553 $(M-H)^-$ Encontrado 365 1543

Ejemplo 65 (181)



231

229

Etapa 1: (4-Amino-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona (178)

Ditionita de sodio (8 1 g, 46 6 mmol) se agrega a una pasta de 4-metoxi-4-nitrobenzofenona (3 g, 11 66 mmol) en 95% etanol (73 mL) y se calienta a reflujo por 20 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra para remover el etanol El material concentrado se divide entre EtOAc y agua y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc, y los extractos orgánicos se combinan, se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, filtran, y concentran para dar un aceite, que se solidifica en la permanencia El sólido se purifica por cromatografía flash con un gradiente CH_2Cl_2 MeOH de (100 0 a 99 1) para dar 1 72 g (65%) del compuesto del título 178 como un polvo blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 81 (s, 3H), 6 04 (s, 2H), 6 57 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 02 (d J = 8 8 Hz, 2H), 7 47 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 60 (d, J = 8 8 Hz, 2H)

Etapa 2: N-[4-(4-Metoxi-benzoil)-fenil]-metanosulfonamida (179)

Cloruro de metanosulfonilo (0 15 mL, 1 94 mmol) se agrega lentamente a una solución enfriada con hielo de (4-amino-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona (178) (0 4 g, 1 76 mmol) y piridina (0 16 mL, 1 94 mmol) en diclorometano seco (5 mL) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 20 h entonces se diluye con EtOAc y agua Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc Los extractos orgánicos se combinan, se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y concentran para dar 0 5 g (93%) del compuesto 179 como un sólido ^{1}H NMR (400 MHz,

239

DMSO-d_6) δ 3 11 (s, 3H), 3 84 (s, 3H), 7 06 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 30 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 68-7 72 (m, 4H), 10 31 (s, 1H)

Etapa 3: N-{4-[(4-Metoxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-metanosulfonamida (180)

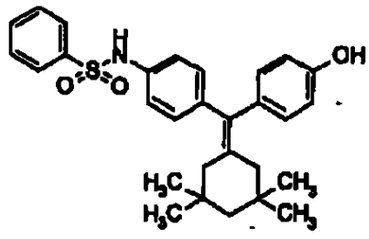
Tetracloruro de titanio (0 66 mL, 6 06 mmol) se agrega lentamente a una pasta de Polvo Zn (0 81 g, 12 4 mmol) en THF seco (14 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 5 h Una solución de 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexanona (0 86 mL, 4 91 mmol) y N-[4-(4-metoxi-benzoil)-fenil]-metanosulfonamida (**179**) (0 5 g, 1 64 mmol) en THF seco (14 mL) se agrega a la mezcla de reacción y se calienta a reflujo por otras 2 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL) seguido por 10% K_2CO_3 (10 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y concentran El material crudo se carga en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 60 40) para dar 0 5 g (71%) del compuesto del título **180** como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 87 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 24 (s, 2H), 1 88-1 89 (m 4H), 2 95 (s, 3H), 3 70 (s, 3H), 6 83 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 08 (m, 4H), 9 66 (s, 1H)

Etapa 4: N-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-metanosulfonamida (181)

231

A una solución de N-{4-[(4-metoxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-metanosulfonamida (**180**) (0 25 g, 0 585 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se agrega lentamente BBr_3 (1 N en diclorometano) (1 75 mL, 1 75 mmol) a -5 a 0°C La mezcla de reacción se agita a-5 a 0°C bajo nitrógeno por 3 h La mezcla de reacción se vierte en hielo y agita por varios minutos La mezcla de reacción enfriada se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y los extractos orgánicos se combinan, se enjuagan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran para dar un sólido blancuzco El sólido se tritura con hexanos seguido por diclorometano El producto se filtra, se enjuaga con metanol, y se secan para dar 0 174 g (72%) del compuesto **181** como un polvo blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 12H), 1 23 (s, 2H), 1 86 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 2 94 (s, 3H), 6 64 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 06 (s, 2H), 7 07 (s, 2H), 9 25 (s, 1H), 9 64 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{24}H_{30}NO_3S$ 412 1946 $(M-H)^-$ Encontrado 412 1942

Ejemplo 66 (184)



Etapa 1: N-[4-(4-Metoxi-benzoil)-fenil]-bencenosulfonamida (182)

Bencenosulfonil cloruro (0 26 mL, 2 03 mmol) se agrega

lentamente a una solución enfriada con hielo de (4-amino-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona (**178**) (0 42 g, 1 85 mmol) y piridina (0 16 mL, 2 03 mmol) en diclorometano seco (5 mL) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 20 h después se divide entre EtOAc y agua Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc Los extractos orgánicos se combinan, se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y concentran para dar un sólido El sólido se recristaliza de diclorometano y metanol calientes para dar 0 451 g (66%) del compuesto del título **182** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 82 (s, 3H), 7 03 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 22 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 57-7 65 (m, 7H), 7 84 (d, J = 7 3 Hz, 2H), 10 87 (s, 1H)

Etapa 2: N-{4-[(4-Metoxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-bencenosulfonamida (183)

Tetracloruro de titanio (0 50 mL, 4 53 mmol) se agrega lentamente a una pasta de polvo de zinc (0 61 g, 9 31 mmol) en tetrahidrofuran seco (10 mL) La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 5 h Una solución de 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexanona (0 64 mL, 3 67 mmol) y N-[4-(4-metoxi-benzoil)-fenil]-bencenosulfonamida (182) (0 45 g, 1 22 mmol) en tetrahidrofuran seco (10 mL) se agrega a la mezcla de reacción y se calienta a reflujo por otras 2 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL) seguido por 10% K_2CO_3 (10 mL) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con

233

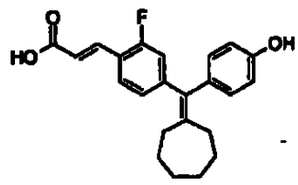
EtOAc y las capas orgánicas combinadas se enjuagan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y concentran El material crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 55 45) para dar 0 48 g (80%) del compuesto **183** como un polvo blanco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 81 (s, 6H), 0 84 (s, 6H), 1 21 (s, 2H), 1 75, (s, 2H), 1 85 (s, 2H), 3 68 (s, 3H), 6 79 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 95-6 98 (m, 6H), 7 47-7 50 (m, 2H),. 7 55-7 58 (m, 1H), 7 69 (d, J = 7 3 Hz, 2H), 10 17 (s, 1H)

Etapa 3: N-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-bencenosulfonamida (184)

A una solución de N-{4-[(4-metoxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-bencenosulfonamida (**183**) (0 24 g, 0 490 mmol) en diclorometano seco (17 mL) se agrega lentamente BBr_3 (1 N en diclorometano) (1 47 mL, 1 47 mmol) a -5 a 0°C La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a -5 a 0°C durante 3 h La mezcla de reacción se vierte en hielo y agita por varios minutos La mezcla de reacción enfriada se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas se combinan, se enjuagan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran para dar un aceite El aceite crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 087 g (37%) del compuesto del título **184** como un polvo blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 80 (s, 6H), 0 84 (s, 6H), 1 20 (s, 2H), 1 73 (s, 2H), 1 85

(s, 2H), 6 61 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 94 (s, 4H), 7 48-7 50 (m, 2H), 7 54-7 58 (m, 1H), 7 68-7 70 (m, 2H), 9 23 (s, 1H), 10 16 (s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{29}H_{32N}O_3S$ 474 2103 (M-H)$^-$ Encontrado 474 2098

Ejemplo 67 (188)



Etapa 1: (4-Bromo-3-fluorofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (185)

A una solución agitada de 4-bromo-3-fluorobenzoil cloruro (3 00 g, 12 6 mmol) y anisol (1 65 mL, 1 65 g, 15 2 mmol, 1 20 eq) en DCM (30 mL) a -5°C se agrega, por porciones, durante 5 minutos, $AlCl_3$ (2 54 g, 19 0 mmol, 1 50 eq) como un polvo La reacción se agita a -5°C por 2 h La reacción se vierte en una mezcla de 1 N HCl (100 mL) y hielo (200 g) y agita por 1 h La capa DCM se enjuaga con $NaHCO_3$ ac saturado (100 mL) y salmuera (100 mL) después se seca ($MgSO_4$) y se concentra El sólido blanco resultante se tritura con ~100 mL hexanos, se filtra y seca al aire durante la noche para dar 3 26 g (83 %) del compuesto 185 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3 87 (s, 3H), 7 11 (d, J = 8 9 Hz, 2H), 7 45 (d, J = 8 9 Hz, 1H), 7 64 (d, J = 8 9 Hz, 1H), 7 78 (d, J = 8 9 Hz, 2H), 7 91 (t, J = 7 1 Hz, 1H)

Etapa 2: (4-Bromo-3-fluorofenil)(4-hidroxifenil)metanona (186)

A una solución agitada de (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (185) (3 20 g, 10 4 mmol) en benceno (80

235

mL) se agrega lentamente a $AlCl_3$ (5 91 g, 44 2 moL, 4 3 eq) a través de un embudo de adición de polvo bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo por 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se vierte en una mezcla de 1 N HCl (150 mL) y hielo (300 g) La mezcla de reacción enfriada se transfiere a un embudo separado y EtOAc (200 mL) se agrega La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc La fase orgánica se enjuaga con salmuera (200 mL), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar 3 44 g de sólido café Cristalización de tolueno produjo 2 68 g (88%) del compuesto del título 186 como un sólido cristalino café ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6 91 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 43 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 7 61 (d, J = 8 2 Hz, 1H), 7 69 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 89 (t, J = 7 1 Hz, 1H), 10 54 (s, 1H)

Etapa 3: 4-[(4-Bromo-3-fluorofenil) (cicloheptilideno)metil]fenol (187)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (0 90 g, 13 8 mmoL) en THF anhídro (20 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (0 75 mL, 1 3 g, 6 8 mmoL) a través de una jeringa a RT bajo una atmósfera de nitrógeno (Nota emanación significativa ocurrió en la adición de $TiCl_4$) La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo nitrógeno por 2 25 h Una solución de (4-bromo-3-fluorofenil)(4-hidroxifenil)metanona (186) (0 50 g, 1 7 mmoL) y cicloheptanona (0 6 mL, 0 57 g, 5 09 mmoL) en THF (10 mL) se agrega a la mezcla de

reacción a través de una jeringa La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 2 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar a RT A la mezcla de reacción se agrega H_2O (10 mL) seguido por 10% K_2CO_3 (10 mL) La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de un cojinete de Celite con la ayuda de EtOAc y H_2O El cojinete se enjuaga con EtOAc y el filtrado se transfiere a un embudo separado Las capas se separan y la fase orgánica se deja permanecer a RT durante la semana La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el producto crudo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar 0 48 g (75%) del compuesto **187** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50 (m, 8H), 2 20 (m, 4H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 88 (dd, J = 1 9 Hz, 8 3 Hz, 1H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 08 (dd, J = 1 8 Hz, 10 0 Hz, 1H), 7 59 (t, J = 7 9 Hz, 1H), 9 33 (s, 1H) LRMS (ESI) *m/z* 373 (M-H)

Etapa 4: ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico (188)

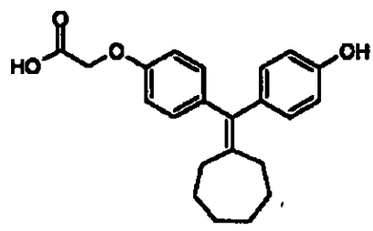
A un matraz de fondo redondo se agregan 4-[(4-bromo-3-fluorofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (187 (0 21 g, 0 56 mmoL), tert-butilacrilato (0 25 mL, 0 22 g, 1 7 mmoL), paladio (II)acetato (0 023 g, 0 10 mmoL), trietilamina (0 22 mL, 0 16 g, 1 6 mmoL), P(o-tolil)$_3$ (0 071 g, 0 23 mmol) y CH_3CN anhídro (10 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta a 75°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 15 h El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción se deja enfriar

a RT Cromatografía de capa delgada (hexanos EtOAc (9 1)) indicó que solamente el material inicial está presente La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para dar un aceite naranja Al aceite se agregan tert-butilacrilato (0 82 mL, 0 72 g, 5 6 mmoL), trietilamina (0 40 mL, 0 29 g, 2 87 mmoL), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0 091 g, 0 13 mmoL), y DMF anhídro (5 mL) La mezcla de reacción agitada se calienta durante la noche a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno El baño de aceite se remueve y la mezcla de reacción café obscuro se deja enfriar a RT La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y H_2O Las capas se separan y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo* para dar el éster de acrilato crudo El intermediario de éster de acrilato se purifica parcialmente por cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) para dar 0 171 g de 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenoato impuro A una solución agitada del éster de tert-butilacrilato impuro (0 17 g) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agrega ácido trifluoroacético (2 mL) a RT La mezcla de reacción se agita a RT bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 75 h La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* para dar el ácido acrílico crudo El producto crudo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C-18 y un gradiente CH_3CN H_2O (75 25 a 100 0) con 0 05% TFA como un modificador para dar 0 080 g (39% durante dos etapas) del compuesto **188** como un sólido amarillo pálido ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 50 (m, 8H), 2 21 (m, 4H), 6 51 (d, J = 16 1 Hz, 1H),

238

6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 97 (m, 2H), 7 58 (d, J = 16 1 Hz, 1H), 7 72 (t, J = 8 2 Hz, 1H), 9 32 (s, 1H), 12 50 (br s, 1H) HRMS (ESI) Calc para $C_{23}H_{22}O_3F$ 365 1553 $(M-H)^-$ Encontrado 365 1570

Ejemplo 68 (191)



Etapa 1: 4,4'-(Cicloheptilidenometanodiil)difenol (189)

A una suspensión agitada de polvo de zinc (15 0 g, 0 23 mol) en THF (300 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (12 5 mL, 0 115 mol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 1 h Una solución de bis (4-hidroxifenil)metanona (4 9 g, 0 023 mol) y cicloheptanona (7 74 g, 0 07 mol) en THF (100 mL) se agrega a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno por un adicional de 2 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente La mezcla de reacción se vierte en a 10% K_2CO_3 acuoso (1 L) La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celite y el cojinete se enjuaga con EtOAc El filtrado se transfiere a un embudo separado y las capas se separan La fase acuosa se extrae además con EtOAc (4 x 250 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera (2 x

100 mL), se seca (Na_2SO_4), se filtra, y después se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite oro-amarillo El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos EtOAc (100 0 a 50 50) como un eluyente para dar 6 75 g (99%) del compuesto del título **189** como un sólido blanco ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9 21 (s, 2H), 6 84 (d, J = 6 3 Hz, 4H), 6 63 (d, J = 6 3 Hz, 4H), 2 19 (br s, 4H), 1 48 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 294 $(M+H)^+$

Etapa 2: Etil ({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetato (190)

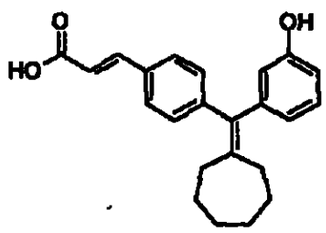
A una suspensión agitada de 4,4'-(cicloheptilidenometanodil)difenol (**189**) (1 176 g, 4 mmol), K_2CO_3 (0 692 g, 5 mmol), y acetona (100 mL) se agrega bromoEtOAc (0 664 mL, 6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente La mezcla de reacción se refluye por 3 h entonces se enfría a RT y se filtra El filtrado se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con hexanos y EtOAc (19 1 a 4 1) para dar 0 440 g (29%) del compuesto del título 190 como un sólido blanco y 0 408 g (22%) de producto dialquilado como un sólido blanco Aproximadamente 0 40 g de material inicial 189 también se recupera Datos para etil ({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetato ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 28 (s, 1H), 7 07 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 82 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 75 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 70 (s, 1H), 4 60 (s, 2H), 4 28 (q, J = 6 9 Hz, 2H), 2 31 (br s, 4H), 1 58 (br s, 8H), 1 31 (t, J = 7 2

Hz, 3H) LCMS (ESI) *m/z* 403 $(M+Na)^+$

Etapa 3 ácido ({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acético (**191**)

Etil ({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetato (**190**) (0 20 g, 0 53 mmol) se disuelve en THF y EtOH (1 1,6 mL) A la solución de arriba se agrega 1 N NaOH (2 5 mL) a temperatura ambiente La reacción se calienta a 70°C con agitación por 0 5 h y entonces se enfría a RT La mezcla de reacción se acidifica con 20% HCl acuoso, y entonces se extrae con EtOAc La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo El producto se purifica por cromatografía de columna flash con cloroformo y metanol (9 1 a 4 1) como un eluyente para dar 0 182 g del compuesto **191** como un sólido blancuzco mp 170-171°C ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12 92 (s, 1H), 9 25 (s, 1H), d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 81 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 62 (s, 2H), 2 22 (br s, 4H), 1 5 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 375 08 $(M+Na)^+$ Anal Calc para $C_{22}H_{24}O_4$ C, 74 98, H, 6 86, Encontrado C, 73 05, H, 6 74

Ejemplo 69 (195)



Etapa 1: {(4-Bromofenil)[3-(metiloxi)fenil]metilideno}cicloheptano (192)

El procedimiento de acoplamiento general McMurry, descrito para **14** se sigue El acoplamiento entre (4-bromofenil)[3-(metiloxi)fenil]metanona y cicloheptanona proporcionó 2 1 g (82%) del compuesto **192** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 41 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 22 (dd, J_1 = 15 6 Hz, J_2 = 7 8 Hz, 1H), 7 06 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 77-6 71 (m, 4H)

Etapa 2: 3-[(4-Bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol(193)

A una solución fría (5°C) de {(4-bromofenil)[3-(metiloxi)fenil]metilideno}cicloheptano (**192**) (0 557g, 1 5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agrega BBr_3 (0 425 mL, 4 5 mmol) lentamente La mezcla de reacción se agita entre 5°C y 20°C por 4 h y entonces cuidadosamente se vierte en agua (100 mL) Las capas se separan y la capa acuosa se extrae además con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) y la capa orgánica combinada se seca (Na_2SO_4) La concentración y purificación por cromatografía de columna flash dió 0 44 g (82%) del compuesto **193** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 41 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 17 (dd, J_1 = 7 8 Hz, J_2 = 7 8 Hz, 1H), 7 05 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 74 (br d, J = 7 5 Hz, 1H), 6 69 y 6 67 (dd, J_1 = 2 4 Hz, J_2 = 8 1 Hz, 1H), 6 62 (app t, J = 1 8 Hz), 4 71 (s, 1H), 2 32 (br, m, 4H), 1 59 (br s, 8H)

Etapa 3: 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (194)

Reacción con Heck {(4-bromofenil)[3-

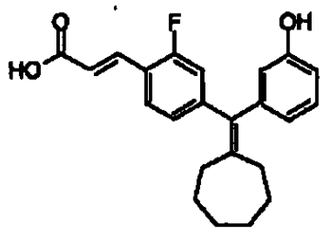
(metiloxi)fenil]metilideno}cicloheptano(**193**) (0 420g, 1 47 mmol) y etil acrilato (como se describe en el Ejemplo 6, Etapa 2) seguido por purificación de liberación estándar dió 0 26 g (47%) del compuesto como **194** una espuma blancuzca ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 56 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 42 (d, J = 7 8 Hz, 1H), 7 19-7 15 (m, 3H), 6 76 (brd, J = 7 5 Hz, 1H), 6 7 y 6 68 (br dd, J_1 = 2 4 Hz, J_2 = 8 1 Hz, 1H), 6 4 (s, 1H), 6 33 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 4 86 (s, 1H), 2 33 (br s, 4H), 1 60 (s, 8H), 1 55 (s, 9H) LCMS (ESI) *m/z* 405 $(M-H)^-$

Etapa 4: ácido (2E)-3-{4-[cicloheptilideno (3-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico (195)

A una solución fría (5°C) de 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoato (**194**) (0 200g, 0 49 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se agrega TFA (2 mL) La mezcla resultante se agita por 3 h a RT La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía de gel de sílice usando n-hexanos EtOAc (4 1 a 3 2) como un eluyente para dar 0 155 g (90%) del compuesto **195** como una espuma blancuzca ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 65 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 51 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 21 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 7 10 (app t, J = 7 5 Hz, 1H), 6 32 (br d, J = 8 7 Hz, 3H), 6 45 (d, J = 15 9 Hz, 1H) 2 33 (br s, 4H), 1 61 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 347 $(M-H)^-$

Ejemplo 70 (199)

243



Etapa 1: (4-Bromo-3-fluorofenil)(3-hidroxifenil)metanona (196)

El proceso de demetilación descrito para **2** se emplea A una solución agitada de (4-bromo-3-fluorofenil)[3-(metiloxi)fenil]metanona (1 0 g, 2 5 mol) en tolueno (50 mL) se agrega lentamente $AlCl_3$ (1 3 g, 9 7 mol) a través de un embudo de adición de polvo bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente La mezcla de reacción agitada se calienta a reflujo por 3 h La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se vierte en 10% HCl acuoso (200 mL) Elaboración estándar produjo 0 935 g (100%) del compuesto del título **196** como un sólido dorado ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 71 y 7 68 (dd, J_1 = 6 6 Hz, J_2 = 6 6 Hz, 1H), 7 60 y 7 57 (dd, J_1 = 8 7 Hz, J_2 = 1 5 Hz, 1H), 7 50 y 7 47 (dd, J_1 = 8 1 Hz, J_2 = 1 2 Hz, 1H), 7 41-7 31 (m 3H), 7 15 y 7 13 (dd, J_1 = 7 8 Hz, J_2 = 1 8 Hz, 1H), 5 93 (s, 1H)

Etapa 2: 3-[(4-Bromo-3-fluorofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (197)

El procedimiento general McMurry, descrito para **14** se sigue La reacción de (4-bromo-3-fluorofenil)(3-hidroxifenil)metanona (**196**) (0 860g, 2 3 mmol) y cicloheptanona (0 814 mL, 6 87 mmol) proporcionó 0 80 g, (93%) del compuesto del título **197** como un

sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 89 (app t, J = 7 5 Hz, 1H), 7 17 (app t, J = 7 8 Hz, 1H), 6 96 y 6 92 (dd, J_1 = 9 6 Hz, J_2 = 1 8 Hz, 1H), 6 86 y 6 84 (dd, J_1 = 8 1 Hz, J_2 = 1 8 Hz, 1H), 6 73 (app br d, J = 8 1 Hz, 1H), 6 70 y 6 68 (dd, J1 = 8 4 Hz, J2 = 2 4 Hz, 1H), 6 61 (app t, J = 1 8 Hz, 1H), 4 86 (s, 1H), 2 31 (br s, 4H), 1 59 (br s, 8H)

Etapa 3: 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[cicloheptilideno (3-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenoato (198)

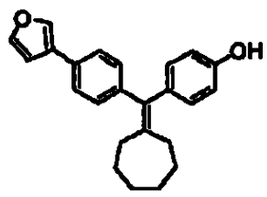
El procedimiento Heck general, descrito para **15** se sigue Acoplamiento Heck entre 3-[(4-bromo-3-fluorofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (**197**) (0 800 g, 2 13 mmol) y etil acrilato proporcionó 0 460 g, (51%) del compuesto del título **198** como una espuma blancuzca ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 68 (d, J = 16 2 Hz, 1H), 7 41 (app t, J = 8 1 Hz, 1H), 7 18 (app t, J = 7 8 Hz, 1H), 6 97and 6 94 (app br, dd, J_1 = 8 1 Hz, 1H), 6 93 y 6 88 (br dd, J_1 = 11 4 Hz, 1H), 6 73 (br d, J = 7 50 Hz, J = 7 5 Hz, 1H), 6 72 y 6 69 (app J_1 = 8 1 Hz, J_2 = 2 4 Hz, 1H), 6 70 y 6 68 (dd, J_1 = 8 4 Hz, J_2 = 2 4 Hz, 1H), 6 63 (app t, J = 1 8 Hz, 1H), 6 42 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 4 97 (s, 1H), 2 33 (br s, 4H), 1 61 y 1 59 (br s, 8H), 1 55 (br s, 9H) LCMS (ESI) *m/z* 421 $(M-H)^-$

Etapa 4: ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico (199)

El procedimiento de hidrólisis general descrito para **195** se sigue De esta manera, 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[cicloheptilideno (3-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenoato (**198**) (0 380g, 0 9

mmol) en CH_2Cl_2 se trata con TFA para dar 0 305 g (92%) del compuesto del título como una espuma blancuzca ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 76 (d, J = 15 9 Hz, 1H), 7 59 (app t, J = 7 8 Hz, 1H), 7 18 (app t, J = 7 8 Hz, 1H), 7 04 (br d, J = 8 1 Hz, 1H), 6 94 (br d, J = 11 7 Hz, 1H), 6 67-6 60 (m, 3H), 6 56 (d, J = 16 2 Hz, 1H), 2 34 (br s, 4H), 1 62 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 365 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{23}H_{23}FO_3 \cdot 1\ 5\ H_2O$, C, 70 38, H, 6 63, F, 4 84, Encontrado C, 69 96, H, 5 95, F, 4 73

Ejemplo 71 (201)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (200)

El procedimiento de acoplamiento general McMurry, descrito para **14** se sigue La reacción de (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (2 77g, 10 mmol), y cicloheptanona (3 6 mL, 30 mmol) proporcionó 2 795 g (78%) del compuesto del título **200** como un sólido blancuzco ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 41 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 74 (s, 1H), 2 32 (m, 4H), 1 59 (s, 8H)

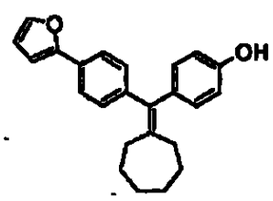
Etapa 2: 4-{cicloheptilideno[4-(3-furanil)fenil]metil}fenol (201)

Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (**200**) (1 0 g, 2 8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, (0 323g, 0 28 mmol), ácido 3-furanilborónico (0 627g, 5 6

246

mmol), 2 M Na_2CO_3 acuoso, (1 2g, 4 7 mL, 11 2 mmol), y DME (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 5h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con Et_2O (30 ml) y se filtra El filtrado se diluye con EtOAc (100 mL), se enjuaga con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo El producto se purifica por cromatografía de gel de sílice usando n-hexanos EtOAc (19 1 a 4 1) como un eluyente para dar 0 887 g (92%) del compuesto del título **201** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 73 (s, 1H), 7 48 (t, J = 1 5 Hz, 1H), 7 42 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 18 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 07 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 77 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 6 70 (d, J = 1 2 Hz, 1H), 2 37 (br s, 4H), 1 62 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 343 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{24}H_{24}O_2$ C, 83 69, H, 7 02, Encontrado C, 82 69, H, 7 06

Ejemplo 72 (202)

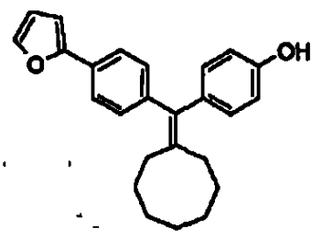


Etapa 1: 4-{Cicloheptilideno[4-(2-furanil)fenil]metil}fenol (202)

El matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (**9**) (0 100 g, 0 28 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$, (0 020g, 0 028 mmol), ácido 2-furanilborónico (0 063g, 0 56 mmol), 2 M Na_2CO_3 acuoso, (0 06g, 0 56 mmol), y mezcla de THF/H_2O (4 1, 5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de

reacción se refluye por 10 h La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con Et_2O (10 mL) y se filtra El filtrado se diluye con EtOAc (30 mL), se enjuaga con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo El producto se purifica por cromatografía de gel de sílice usando hexanos EtOAc (19 1 a 4 1) como un eluyente para dar 0 0 42 g (44%) del compuesto **202** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 28 (s, 1H), 7 70 (br s, 1H), 7 59 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 7 12 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 6 86 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 6 3 Hz, 1H), 6 55 (br s, 1H), 2 37 (br s, 4H), 1 62 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 343 $(M-H)^-$

Ejemplo 73 (203)

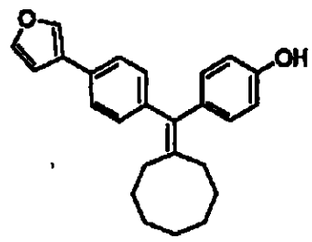


Etapa 1: 4-{cicloocttilideno[4-(2-furanil)fenil]metil}fenol (203)

El procedimiento descrito para **202** se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(cicloocttilideno)metil]fenol (**49**) (0 150 g, 0 404 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$, (0 028 g, 0 40 mmol), ácido 2-furanilborónico (0 090 g, 0 80 mmol), Na_2CO_3 (0 086 g, 0 808 mmol), y THF/H_2O (4 1, 5mL) La mezcla de reacción se refluye por 10 h Elaboración estándar y purificación por cromatografía de gel de sílice flash proporcionó 110 mg (76%) del compuesto del título **203** como un sólido blanco ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 27 (s, 1H), 7 70 (d, J = 0 9 Hz, 1H), 7 59 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 7 15 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 6 6 Hz, 2H), 6 86 (d, J = 2 4 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 6 3 Hz, 1H), 6 55 y 6 54 (dd, J_1 = 2 4 Hz, J_2 = 1 2 Hz, 1H), 2 48-2 47 (m, 4H), 1 60 (br s, 2H), 1 50-1 45 (m, 8H) 2 37 (br s, 4H), 1 62 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 357 $(M-H)^-$

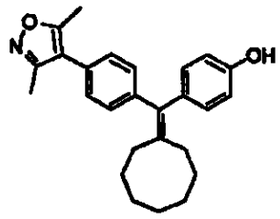
Ejemplo 74 (204)



Etapa 1: 4-{Ciclooctilideno[4-(3-furanil)fenil]metil}fenol (204)

El procedimiento descrito para **202** se utiliza Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(ciclooctilideno)metil]fenol (**49**) (0 150 g, 0 404 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$, (0 028 g, 0 40 mmol), ácido 3-furanilborónico (0 090g, 0 80 mmol), Na_2CO_3 (0 086 g, 0 808 mmol), y THF/H_2O (4 1, 5mL) La mezcla de reacción se refluye por 10 h En elaboración usual y purificación por cromatografía de gel de sílice flash se proporcionaron 0 110 g (76%) del compuesto **204** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 29 (s, 1H), 8 10 (s, 1H), 7 70 (s, 1H), 7 50 (d, J = 6 00 Hz, 2H), 7 11 (d, J = 6 00 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 6 89 (s, 1H), 6 67 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 2 19 (br s, 4H), 1 60 (br s, 2H), 1 50-1 45 (m, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 359 $(M+H)^+$

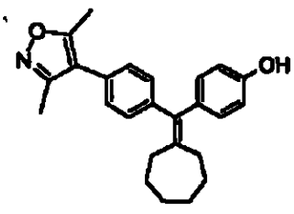
Ejemplo 75 (205)



Etapa 1: 4-{ciclooctilideno[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]metil}fenol (205)

El procedimiento descrito para **202** se utiliza Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(ciclooctilideno)metil]fenol (**49**) (0 150 g, 0 404 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$, (0 028 g, 0 40 mmol), ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (0 113 g, 0 80 mmol), Na_2CO_3 (0 086g, 0 808 mmol), y THF/H_2O (4 1, 5mL) La mezcla de reacción se refluye por 10 h Elaboración estándar y purificación por cromatografía de gel de sílice flash proporcionaron 0 120 g (77%) del compuesto del título **205** como un sólido blancuzco ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9 27 (s, 1H), 7 30 (d, J = 6 00 Hz, 2H), 7 21 (d, J = 6 30 Hz, 2H), 6 96 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 6 69 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 2 37 (br s, 3H), 2 19 (s, 7H), 2 60 (br s, 2H), 1 50 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 386 $(M-H)^-$

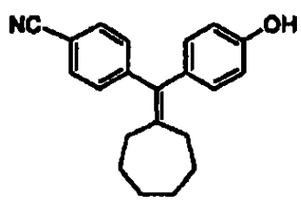
Ejemplo 76 (206)



Etapa 1: 4-{cicloheptilideno[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]metil}fenol (206)

El procedimiento descrito para **202** se sigue Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (**9**) (0 100 g, 0 28 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$, (0 020 g, 0 028 mmol), ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (0 079 g, 0 56 mmol), Na_2CO_3 (0 060 g, 0 56 mmol), y THF/H_2O (5mL, 4 1) La mezcla de reacción se refluye por 10 h Elaboración estándar y purificación por cromatografía de gel de sílice flash proporcionaron 0 120 g (78%) del compuesto del título **206** como un sólido blancuzco ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9 28 (s, 1H), 7 28 (d, J = 6 00 Hz, 2H), 7 18 (d, J = 6 0 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 6 6 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 6 3 Hz, 2H), 2 37 (s, 3H), 2 23-2 22 (br, m, s, 4H), 1 52 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 372 $(M-H)^-$

Ejemplo 77 (208)



Etapa 1: 4-{Cicloheptilideno[4-(metiloxi)fenil]metil}benzonitrilo (207)

El procedimiento general McMurry, descrito para **14** se emplea El acoplamiento se conduce entre cicloheptanona (1 5 mL, 12 64 mmol), y 4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}benzonitrilo (1 0 g, 4 2

251

mmol) para dar 0 750 g (56%) del compuesto del título **207** como un sólido blanco IR (película) 2920,2225, 1603, 1508,1242, 825, cm^{1} ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 58 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 25 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 08 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 84 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 3 80 (s, 3H), 2 36 (br s, 2H), 2 29 (br s, 2H), 1 60 (s, 8H)

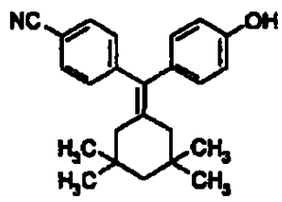
Etapa 2: 4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzonitrilo (208)

A una solución fría (5°C) de 4-{cicloheptilideno[4-(metiloxi)fenil]metil}benzonitrilo (**207**) (0 300 g, 0 94 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agrega BBr_3 (0 358 mL, 3 79 mL) La mezcla de reacción resultante se agita entre 5°C y 20°C por 3 h La mezcla de reacción se vierte en agua (125 mL) y entonces se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) La capa orgánica combinada se seca y concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo El producto se purifica por cromatografía de columna flash para dar 0 245 g (86%) del compuesto **208** como un sólido blanco mp 110-111°C IR (película) 3391, 2921, 2852, 2229, 1609, 1509, 1213, 829, 731 cm^{-1} ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 57 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 27 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 00 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 79 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 97 (br s, 1H), 2 35 (br s, 2H), 2 29 (br s, 2H), 1 60 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 302 $(M-H)^{-}$ Anal Calc para $C_{21}H_{21}NO$, C, 83 13, H, 6 98, N, 4 62, Encontrado C, 83 13, H, 6 96, N, 4 62

Ejemplo 78 (210)

15

252



Etapa 1: 4-[[4-(Metiloxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzonitrilo (209)

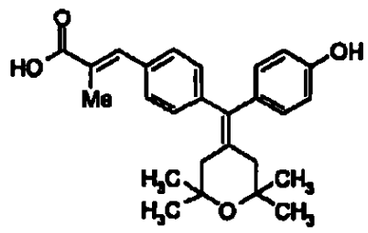
El procedimiento general McMurry, descrito para **14** se utiliza La reacción se conduce entre 4-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}benzonitrilo (1 00g, 4 21 mmol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (1 95 g, 12 64 mmol) para dar 0 760 g (50%) del compuesto del título **209** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 58 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 29 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 07 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 85 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 3 81 (s, 3H), 2 01 (s, 2H), 1 95 (s, 2H), 1 32 (s, 2H), 0 96 (s, 6H), 0 95 (s, 6H)

Etapa 2: 4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzonitrilo (210)

El procedimiento de demetilación descrito para **208** se utiliza 4-[[4-(metiloxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzonitrilo (**209**) (0 700 g, 1 95 mmol) se trata con BBr_3 para dar 0 350 g (52%) del compuesto **210** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 58 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 29 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 79 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 2 01 (s, 2H), 1 94 (s, 2H), 1 33 (s, 2H), 0 96 (s, 6H), 0 95 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 344 $(M-H)^-$

253

Ejemplo 79 (213)



Etapa 1: 4-[(4-Bromofenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenol (211)

El procedimiento general McMurry, descrito para **14** se emplea usando (4-bromofenil)(4-hidroxifenil)metanona (**2**) (2 10 g, 7 58 mmol), y 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ona (1 40 g, 8 96 g) Elaboración estándar seguida por purificación dió 2 64 g (87%) del compuesto del título **211** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 37 (s, 1H), 7 49 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 70 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 2 16 (s, 2H), 2 10 (s, 2H), 1 13 (s, 6H), 1 12 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 399 y 401 (M-H)$^-$

Etapa 2: 1,1-Dimetiletil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metil-2-propenoato (212)

El procedimiento de reacción general Heck, descrito para **15** se sigue 4-[(4-bromofenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenol (**211**) (0 440g, 1 096 mmol) se reacciona con 1,1-dimetiletil 2-metil-2-propenoato en la presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$ para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros Z y E El isómero E puro (**212**) se aisla por HPLC como un sólido blanco ^{1}H

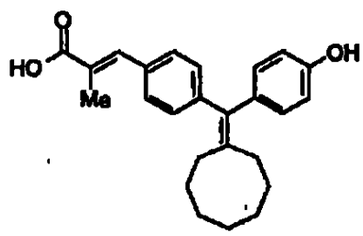
254

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 58 (s, 1H), 7 34 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 19 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 81 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 5 80 (br s, 1H), 2 30 (d, J = 3 0 Hz, 4H), 2 10 (s, 3H), 1 56 (s, 9H), 1 27 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 461 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido (2E)-3{4-[(4-Hidroxifenil(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metil-2-propenóico (213)

El procedimiento de hidrólisis general, descrito para **195** se sigue ,De esta manera, 1,1-dimetiletil (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil) (2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metil-2-propenoato (**212**) (0 190g, 0 41 mmol) se trata con TFA en CH_2Cl_2 para dar 0 158 g (95%) del compuesto del título **213** como un sólido blancuzco ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 68 (s, 1H), 7 40 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 75 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 2 83 (d, J = 5 7 Hz, 4H), 2 11 (s, 3H), 1 22 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 405 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{26}H_{30}O_4$, C, 76 82, H, 7 44, Encontrado C, 74 81, H, 7 42

Ejemplo 80 (215)



Etapa 1: (1,1-Dimetiletil-3-{4-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil)-2-metil-2-propenoato (214)

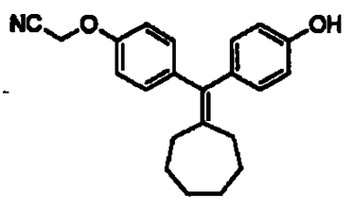
255

El procedimiento general Heck, descrito para **15** se sigue 4-[(4-bromofenil)(ciclooctilideno)metil]fenol (**49**) (0 371g, 1 mmol) se trata con 1,1-dimetiletil 2-metil-2-propenoato en la presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$ para dar 0 205 g (47%) de 214 como una mezcla de isómeros E y Z (~65 35)

Etapa 2: ácido (2E)-3-{4-[cicloocтilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-metil-2-propenóico (215)

El procedimiento de hidrólisis general descrito para **195** se sigue (1,1-dimetiletil(2E/2Z)-3-{4-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-metil-2-propenoato (**214**) (0 200 g, 0 46 mmol) se trata con TFA para dar 0 160 g (92%) del compuesto del título **215** como una mezcla de isómeros E y Z (~65 35) El isómero E puro se aisla por HPLC para dar el compuesto del título **214** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 67 (s, 1H), 7 38 (br d, J = 6 0 Hz, 2H), 7 22 (br, d, J = 6 6 Hz, 2H), 7 00 (br d, J = 6 6 Hz, 2H), 6 72 (br d, J = 6 3 Hz, 2H), 2 31 (br s, 4H), 2 10 (s, 3H), 1 70 (br s, 2H), 1 58 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 375 $(M-H)^-$

Ejemplo 81 (216)



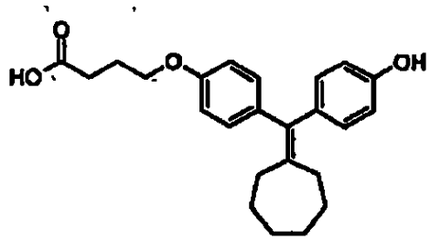
Etapa 1: ({4-[Cicloheptilideno(4-

256

hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetonitrilo (216)

El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se sigue A la mezcla agitada de 4,4'-(cicloheptilidenometanodiil)difenol(**189**) (1 18 g, 4 mmol), K_2CO_3 (0 691 g, 5 mmol) y acetona (50 mL) se agrega bromoacetonitrilo (0 418mL, 6 0 mmol) La mezcla de reacción se refluye por 3 5 h Elaboración estándar y purificación por cromatografía de gel de sílice proporcionaron 0 175 g (13%) del compuesto **216** como un sólido blanco y 0 700 g (47%) del material bis-alquilado 2,2'-[(cicloheptilidenometanodiil)bis(benceno-4,1-diiloxi)] diacetonitrilo como un sólido blanco IR (película) 3413, 2921, 1605, 1504, 1210, 1170, 828, 729 cm^{-1} ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 14 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 5 0 (br, 1H), 4 74 (s, 2H), 2 33 (br s, 4H), 1 60 (s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 332 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{22}H_{23}NO_2$, C, 79 25, H, 6 95, N, 4 20, Encontrado C, 79 14, H, 6 90, N, 4 21

Ejemplo 82 (218)



Etapa 1: Etil 4-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)butanoato (217)

257

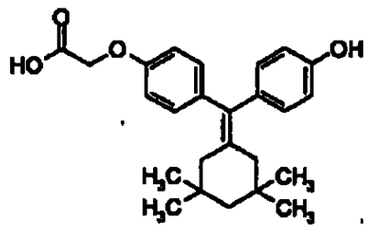
El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se utiliza Un matraz de fondo redondo se carga con 4,4'-(cicloheptilidenometanodiil)difenol (**189**) (0 882 g, 3 Mmol), K_2CO_3 (0 518 g, 3 75 mmol) y acetona (100 mL) A la mezcla anterior etil 4-bromobutanoato (0 644 mL, 4 5 mmol) se agrega a RT ambiente y la mezcla se refluye por 24 h Elaboración regular y purificación por cromatografía de columna proporcionaron 0 400 g (33%) del compuesto del título **217** como un sólido blanco y 0 560 g (36%) de producto dialquilado 0 125 g sin reaccionar de SM también se recupera ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 06 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 81 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 75 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 5 40 (s, 1H), 4 17 (q, J = 14 1 Hz, 6 9 Hz, 2H), 4 00 (t, J = 6 0 Hz, 2H), 2 54 (t, J = 7 2 Hz, 2H), 2 34 (br s, 4H), 2 12 (quinteto, J = 13 2 Hz, J_2 = 6 9 Hz, 2H), 1 59 (s, 8H), 1 28 (t, J = 7 2 Hz, 3H) LCMS (ESI) *m/z* 407 $(M-H)^-$

Etapa 2: ácido 4-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)butanóico (218)

Las condiciones de hidrólisis descritas para **191** se emplean De esta manera, etil 4-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)butanoato (**217**) (0 155 g, 0 39 mmol) se disuelve en THF y EtOH (1 1,10 mL) y entonces se trata con 1 N NaOH (2 ml) a 70°C por 1 h En acidificación, elaboración, y purificación se proporcionaron 0 110 g (74%) del compuesto del título **218** ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 02 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 83 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 69 (d, J = 8 1 Hz, 2H),

4 00 (t, J = 6 3 Hz, 2H), 2 49 (t, J = 7 5 Hz, 2H), 2 31 (br s, 4H), 2 05 (quinteto, J1 = 13 5 Hz, J2 = 6 9 Hz, 2H), 1 60 (s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 379 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{24}H_{28}O_4$, C, 75 76, H, 7 42, Encontrado C, 75 81, H, 7 64

Ejemplo 83 (221)



Etapa 1: 4,4'-[(3,3,5,5-Tetrametilciclohexilideno)metanodiil]difenol (219)

El procedimiento de acoplamiento general McMurry, descrito para **14** se sigue Acoplamiento de bis (4-hidroxifenil)metanona (4 28 g, 0 02 mol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (9 26 g, 0 06 mol) bajo las condiciones de reacción estándar proporcionó 5 65 g (84%) del compuesto del título **221** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6 96 (d, J = 8 4 Hz, 4H), 6 70 (d, J = 8 4 Hz, 4H), 1 99 (s, 4H), 0 94 (s, 12H)

Etapa 2: Etil ({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acetato (220)

El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se sigue A una suspensión de 4,4'-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metanodiil]difenol (**219**) (1 01 g, 3 mmol), K_2CO_3 (0 518g, 3 8 mmol), y acetona (100 mL) se agrega bromoEtOAc

259

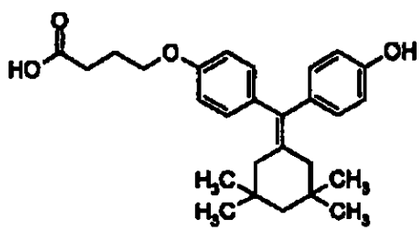
(0 50 mL, 4 5 mmol) a RT La mezcla de reacción se refluye por 3 h, y se filtra El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía de columna de matraz para dar 0 35 g (28%) del compuesto del título Además, 0 84 g (55%) de producto dialquilado y 0 12 g de material inicial (**219**) se recuperan ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 28 (s, 1H), 7 09 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 03 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 83 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 75 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 70 (br s, 1H), 4 61 (s, 3H), 4 29 (q, J1 = 14 1 Hz, J2 = 6 9 Hz, 2H), 1 98 (d, J = 3 6 Hz, 4H), 1 31 (s, 2H), 1 29 (t, J = 4 2 Hz, 3H), 0 94 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 421 $(M-H)^-$

Etapa 3: ácido ({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acético (221)

El procedimiento de hidrólisis descrito para **191** se sigue Una solución de etil ({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acetato (**220**) (0 280 g, 0 66 mmol) en THF/EtOH (1 1, 10 mL) se trata con 1 N NaOH (5 ml, exceso) at 70°C por 1 h Elaboración ácida y purificación proporcionó 0 20 g (77%) del compuesto del título 221 mp 163-164°C ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 05 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 85 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 69 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 46 (s, 2H), 2 99 (d, J = 4 8 Hz, 4H), 1 30 (s, 2H), 0 94 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 393 $(M-H)^-$

Ejemplo 84 (223)

269



Etapa 1: Etil 4-((4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanoato (222)

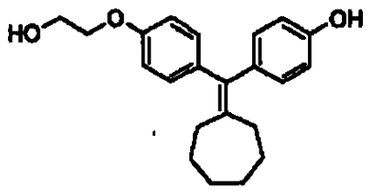
El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se sigue A una solución de 4,4'-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metanodiil]difenol (**219**) (1 01 g, 3 mmol), K_2CO_3 (0 518 g, 3 8 mmol), y acetona (100 mL) se agrega bromoEtOAc (0 644 mL, 4 5 mmol) a RT La mezcla de reacción se refluye por 18 h y se filtra El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice flash para dar 1 08 g (40%) del compuesto del título **222** como una espuma blancuzca Además, 0 16 g de SM sin reaccionar (**219**) se recupera LCMS (ESI) *m/z* 449 $(M-H)^-$

Etapa 2: ácido 4-({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanóico (223)

Las condiciones de hidrólisis descritas para **191** se siguen Una solución de etil 4-({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanoato (**222**) (0 760g, 1 7 mmol) en THF/EtOH (1 1, 40 mL) se trata con 1 N NaOH (20 ml, exceso) a 70°C por 1 h La mezcla de reacción se vierte en 20% HCl acuoso (200 mL) El producto precipitado se filtra y se seca bajo

presión reducida para dar 0 68 g (95%) del compuesto **223** como un sólido blancuzco mp 203-204°C ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 05 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 96 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 83 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 70 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 00 (t, J = 6 3 Hz, 2H), 2 50 (t, J = 7 2 Hz, 2H), 2 06 (quinteto, J1 = 13 5, J2 = 6 9 Hz, 2H), 2 00 (d, J = 4 2 Hz, 4H), 1 31 (s, 2H), 0 94 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 421 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{27}H_{34}O_4$ C, 76 75, H, 8 11, Encontrado C, 75 63, H, 8 03

Ejemplo 85 (224)

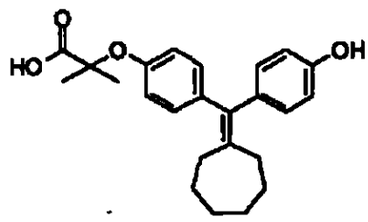


Etapa 1: 4-(Cicloheptilideno {4-[(2-hidroxietil)oxi]fenil} metil)fenol (224)

A una solución fría (5°C) de etil ({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetato (**190**) (0 200 g, 0 53 mmol) en THF (10 mL) se agrega 1 M solución de $LiAlH_4$ (1 3 mL, 2 5 mmol) La mezcla de reacción se agita a esa temperatura por 0 5 h La mezcla de reacción se enfría con EtOAc (5 mL) y agita por un adicional de 10 min antes de verter en 20% HCl acuoso (50 ml) La mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 x 50 mL) y los orgánicos combinados se enjuagan con salmuera (1 x 25 ml), se secan (Na_2SO_4) y concentran bajo presión reducida El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos y EtOAc (4 1 a 3 2) como un eluyente para dar 155 mg (86%) del compuesto **224**

como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 04 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 86 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 70 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 03 (t, J = 5 1 Hz, 2H), 3 86 (t, J = 5 1 Hz, 2H), 2 32 (d, J = 4 5 Hz, 4H), 1 60 (br s, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 337 $(M-H)^-$

Ejemplo 86 (226)



Etapa 1: Etil 2-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanoato (225)

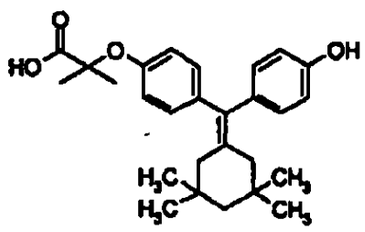
El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se utiliza A una suspensión de 4,4'-(cicloheptilidenometanodiil)difenol(**189**) (0 510 g, 1 74 mmol), K_2CO_3 (0 300 g, 2 17 mmol), y acetona (75 mL) se agrega etil 2-bromo-2-metilpropanoato (0 0 382 mL, 2 6 mmol) a RT La mezcla de reacción se refluye por 48 h y se filtra El filtrado se concentra y se purifica para dar 0 320 g (45%) del compuesto del título **225** como una espuma blanca Además, 0 210 g de material inicial sin reaccionar se recupera ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7 02 (d, J = 1 8 Hz, 2H), 6 99 (d, J = 2 1 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 1 5 Hz, 2H), 6 73 (d, J = 1 5 Hz, 2H), 4 71 (br s, 1H), 4 24 (q, J = 7 2 Hz, 2H), 2 30 (br d, J = 3 3 Hz, 4H), 1 59 (s, 6H), 1 58 (br s, 8H), 1 24 (t, J = 6 9 Hz, 3H) LCMS (ESI) *m/z* 407 $(M-H)^-$

263

Etapa 2: ácido 2-({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanóico (226)

El procedimiento de hidrólisis descrito para **191** se emplea Etil 2-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanoato (**225**) (0 150 g, 0 37 mmol) se disuelve en THF y EtOH (1 1,6 mL) y entonces se trata con 1 N NaOH (3 mL, exceso) a 70°C por 1 h La mezcla de reacción se enfría y vierte en 20% HCl acuoso (40 mL) Elaboración estándar y purificación proporcionó 0 105 g (75%) del compuesto del título **226** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13 06 (br s, 1H), 9 26 (s, 1H), 6 98 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 6 72 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 2 21 (br s, 4H), 1 52 (br s, 8H), 1 48 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 379 (M-H)$^-$ Anal Calc para $C_{24}H_{28}O_4$, C, 75 76, H, 7 42, Encontrado C, 75 07, H, 7 52

Ejemplo 87 (228)



Etapa 1: Etil 2-((4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanoato (227)

El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se emplea A una suspensión de 4,4'-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metanodiil]difenol (**219**) (0 500 g, 1 74

266

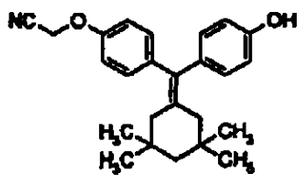
264

mmol), K_2CO_3 (0 257 g, 1 86 mmol), y acetona (75 mL) se agrega etil 2-bromo-2-metilpropanoato (0 33 mL, 2 3 mmol) a RT La mezcla de reacción se refluye por 48 h, y se filtra El filtrado se concentra y se purifica para dar 0 272 g (40%) del compuesto **227** como una espuma blanca Además, 0 200 g de SM sin reaccionar se recupera ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 04 (d, J = 1 8 Hz, 2H), 7 01 (d, J = 1 8 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 1 5 Hz, 2H), 6 77 (d, J = 2 7 Hz, 2H), 6 74 (d, J = 2 4 Hz, 2H), 4 75 (br s, 1H), 4 24 (q, J = 7 2 Hz, 2H), 1 96 (d, J = 6 9 Hz, 4H), 1 60 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 23 (t, J = 7 2 Hz, 3H), 0 934 (s, 6H), 0 92 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 449 (M -H)-

Etapa 2: ácido 2-((4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metilfenil}oxi)-2-metilpropanóico (228)

Las condiciones de hidrólisis descritas para **191** se utilizan Una solución de etil 2-({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)-2 metilpropanoato (**227**) (0 15 g, 0 33 mmol) en THF/EtOH (1 1,6 mL) se trata con 1 N NaOH (3 mL, exceso) a 70°C por 1 h La mezcla de reacción se enfría y vierte en 20% HCl acuoso (40 mL) Elaboración estándar seguida por purificación proporcionó 0 115 g (82%) del compuesto del título **228** como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13 0 (br s, 1H), 9 26 (s, 1H), 7 00 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 92 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 72 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 1 89 (d, J = 4 5 Hz, 4H), 1 48 (s, 6H), 1 25 9 br s, 2H), 88 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 421 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{27}H_{34}O_4 \cdot H_2O$, C, 73 77, H, 8 19, Encontrado C, 74 78, H, 8 14

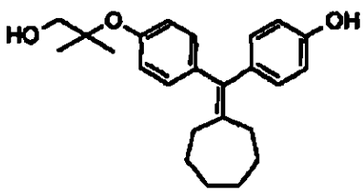
Ejemplo 88 (229)



Etapa 1: ({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi) acetonitrilo (229)

El procedimiento de O-alquilación descrito para **190** se utiliza A una suspensión agitada de 4,4'-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metanodiil]difenol (**219**) (0 600 g, 1 78 mmol), K_2CO_3 (0 368 g, 2 67 mmol), y acetona (60 mL) se agrega bromoacetonitrilo (0 200 mL, 2 85 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a RT La mezcla de reacción se refluye por 3 h, enfría a RT y se filtra Elaboración estándar seguida por purificación proporcionó 0 196 g (29%) del compuesto del título **229** como un sólido blanco along con 0 38 g (52%) del compuesto bis-alquilado 2,2'-[[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metanodiil]bis(benceno-4,1-diiloxi)]diacetonitrilo Además, 0 10 g de material inicial sin reaccionar (**219**) se recupera ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 15 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 75 (s, 2H), 2 00 (s, 2H), 1 98 (s, 2H), 1 31 (s, 2H), 0 95 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 374 $(M-H)^-$ Anal Calc para $C_{25}H_{29}NO_2$, C, 79 96, H, 7 78, N, 3 73, Encontrado C, 79 95, H, 7 84, N, 3 73

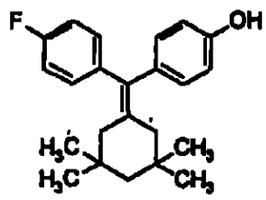
Ejemplo 89 (230)



Etapa 1: 4-(Cicloheptilideno {4-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)oxi]fenil}metil)fenol (230)

El proceso de reducción descrito para **224** se utiliza Etil 2-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanoato (**225**) (0 125 g, 0 31 mmol) se trata con $LiAlH_4$ (0 8 mL) en THF (5 mL) Elaboración estándar seguida por purificación proporcionó 0 086 g (76%) del compuesto del título **230** como espuma blanca ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9 27 (s, 1H), 7 00 (d, J = 7 8 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 4 5 Hz, 4H), 6 68 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 4 84 (t, J = 5 7 Hz, 1H), 3 34 (d, J = 3 6 Hz, 2H), 2 21 (br s, 4H), 1 52 (br s, 8H), 1 17 (s, 6H) LCMS (ESI) *m/z* 367 $(M-H)^-$

Ejemplo 90 (231)

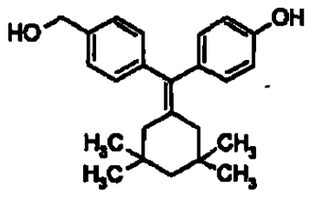


Etapa 1: 4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (231)

El procedimiento de acoplamiento general McMurry descrito para **14** se sigue A una suspensión agitada de polvo de zinc (13 0 g, 0 2 mol) en THF (400 mL) se agrega lentamente $TiCl_4$ (11 mL,

0 10 mol) a través de una jeringa a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 1 h Una solución de (4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)metanona (4 32 g, 0 02 mol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (9 26 g, 0 06 mol) en THF (100 mL) se agrega a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se calienta a reflujo por un adicional de 2 h Elaboración estándar seguida por purificación dió 5 450 g (80%) del compuesto **231** como un sólido blanco ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7 14 (d, J = 5 7 Hz, 1H), 7 12 (d, J = 5 7 Hz, 1H), 7 04 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 6 97 (dd, J = 8 7 Hz, 2H), 6 76 (d, J = 8 7 Hz, 2H), 4 68 (s, 1H), 1 99 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 1 31 (s, 2H), 0 95 (s, 6H), 0 94 (s, 6H)

Ejemplo 91 (232)

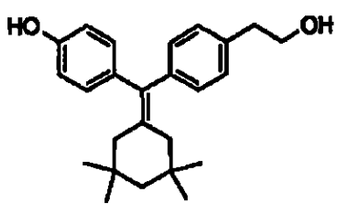


Etapa 1: 4-[[4-(Hidroximetil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (232)

A una solución de ácido 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico acid (**26**) (0 15 g, 0 41 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agrega LAH (1 M en THF, 1 44 mL, 1 44 mmol) gota a gota La mezcla de reacción se agita a 0°C por 1 h, entonces se calienta a 50°C por 1 h En enfriamiento en un baño de hielo, EtOAc (5 mL) se agrega, y la agitación se continúa por 10 minutos La mezcla se acidifica entonces a pH = 2 con una solución

acuosa de 1 N HCl, extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera y se seca (Na_2SO_4), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite sin color El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 40% EtOAc hexanos para dar un residuo blanco, que en trituración con hexanos calientes conteniendo 1% de MeOH produce 0 12 g (83%) del compuesto **231** como un sólido blanco mp 134-135°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 85 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 86 (s, 2H), 1 90 (s, 2H), 4 42 (d, J = 5 7 Hz, 2H), 5 08 (t, J = 5 7 Hz, 1H), 6 63 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 19 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 24 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 349 $(M-H)^-$

Ejemplo 92 (232)

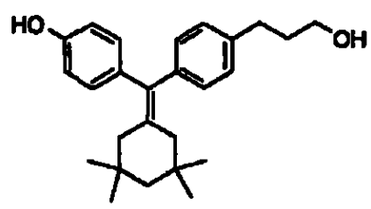


Etapa 1: 4-[[4-(2-Hidroxietil)fenil](3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenol (232)

A una solución de metil {4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acetato (**153**) (0 22 g, 0 56 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agrega LAH (1 M en THF, 1 40 mL, 1 40 mmol) gota a gota La mezcla de reacción se agita a 0°C por 1 h, EtOAc (5 mL) se agrega, y la agitación se continúa por 10 min La

mezcla se acidifica entonces a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl, extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera y se seca (Na_2SO_4), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite sin color El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 40% EtOAc hexanos para dar un residuo blanco, que en trituración con hexanos calientes conteniendo 1% de MeOH produjeron 0 185 g (91%) del compuesto del título **232** como un sólido blanco mp 159-160°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 87 (s, 12H), 1 23 (s, 2H), 1 87 (s, 2H), 1 89 (s, 2H), 2 65 (t, J = 7 1 Hz, 2H), 3 50-3 60 (m, 2H), 4 58 (t, J = 5 2 Hz, 1H), 6 64 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 90 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 00 (d, J = 7 9 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 22 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 365 $(M+H)^+$, 363 $(M-H)^-$

Ejemplo 93 (233)



Etapa 1: 4-[(4-(3-Hidroxipropil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (233)

A una solución de metil 3-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil} propanoato (**169**) (0 176 g, 0 43 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agrega LAH (1 M en THF, 1 10 mL, 1 10 mmol) gota a gota La mezcla de reacción se agita a 0°C por 1 h,

EtOAc (5 mL) se agrega, y la agitación se continúa por 10 min La mezcla se acidifica entonces a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl, extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera y se seca (Na_2SO_4), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como un sólido blanco El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 40% EtOAc hexanos para dar un residuo blanco, que en trituración con hexanos calientes conteniendo 1 % de MeOH produjeron 0 15 g (92%) del compuesto **233** como un sólido blanco mp 160-161°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 85 (s, 6H), 0 86 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 60-1 70 (m, 2H), 1 86 (s, 2H), 1 88 (s, 2H), 2 53 (t, J = 7 8 Hz, 2H), 3 35-3 40 (m, 2H), 4 42 (t, J = 5 1 Hz, 1H), 6 64 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 89 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 6 99 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 07 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 9 23 (s, 1H) LCMS (ES) *m/z* 401 $(M+Na)^+$, 377 $(M-H)^-$

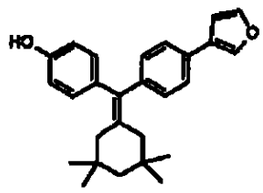
Ejemplo 94 (234)

Etapa 1: 4-[[4-(3-furanil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (234)

El procedimiento Suzuki descrito para (**163**) se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (0 270 g, 0 676 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0 048 g, 0 068 mmol), ácido 3-furanilborónico (0 152 g, 1 35 mmol), 2 M Na_2CO_3 acuoso (1 4 mL, 0 144 g, 1 35 mmol) solución, y 4 1 mezcla THF H_2O (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 6 h La mezcla de

reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con Et_2O (10 mL) y se filtra El filtrado se diluye con EtOAc (60 mL), se enjuaga con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo El producto se purifica por cromatografía de SiO_2 usando hexanos EtOAc (19 1 a 4 1) como un eluyente para dar 0 180 g (69%) del compuesto del título (**234**) como un sólido blanco mp 128°C-129°C ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7 71 (s, 1H), 7 45 (s, 1H), 7 39 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 16 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 05 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 74 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 68 (br s, 1H), 4 66 (s, 1H), 2 00 (s, 2H), 1 99 (s, 2H), 1 29 (s, 2H), 0 94 (s, 12H) LCMS (ESI) *m/z* 385 31 $(M-H)^-$

Ejemplo 95 (235)

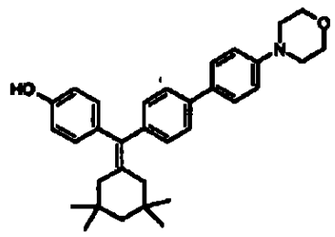


Etapa 1: 4-[[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (235)

El procedimiento Suzuki descrito para (**163**) se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (0 200 g, 0 5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0 035 g, 0 05 mmol), ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (0 141g, 1 0 mmol), 2 M Na_2CO_3 acuoso (1 0 mL, 0 106 g, 1 0 mmol) solución, y 4 1 mezcla THF H_2O (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 3 h

Elaboración regular y purificación dió 0 172 g (83%) del compuesto del título (**235**) como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 30 (s, 1H), 7 29 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 21 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 2 38 (s, 3H), 2 20 (s, 2H), 1 91 (br s, 4H), 1 25 (s, 2H), 0 892 (s, 6H), 0 88 (s, 6H) LCMS (APCI) *m/z* 416 10 $(M+H)^+$

Ejemplo 96 (236)

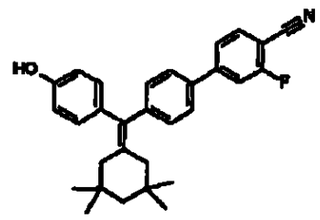


Etapa 1: 4-[[4'-(4-morpholinil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (236)

El procedimiento Suzuki descrito para (**163**) se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil) (3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (0 200 g, 0 5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0 035 g, 0 05 mmol), ácido [4-(4-morpholinil)fenil]borónico (0 270 g, 1 0 mmol), solución de 2 M Na_2CO_3 acuoso (1 0 mL, 0 106 g, 1 0 mmol), y 4 1 mezcla THF H_2O (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 3 h Elaboración regular y purificación dió 0 142 g (59%) del compuesto del título (**236**) como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 27 (s, 1H), 7 52 (d, J = 5 2 Hz, 2H), 7 50 (d, J = 4 4 Hz, 2H), 7 13 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 98 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 3 72 (t, J = 4 4 Hz,

4H), 3 12 (t, J = 4 8 Hz, 4H), 1 93 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 1 25 (s, 2H), 0 89 (s, 12H) LCMS (APCI) *m/z* 482 08 $(M+H)^+$

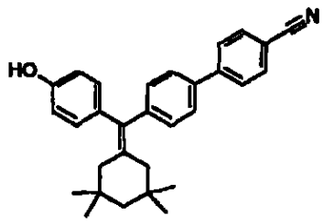
Ejemplo 97 (237)



Etapa 1: 3-fluoro-4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenilcarbonitrilo (237)

El procedimiento Suzuki descrito para (163) se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 200 g, 0 5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0 035 g, 0 05 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0 165 g, 1 0 mmol), solución de 2 M Na_2CO_3 acuoso (1 0 mL, 0 106 g, 1 0 mmol), y 4 1 THF H_2O (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 12h Elaboración regular y purificación dió 0 158 g (72%) del compuesto del título (237) como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 30 (s, 1H), 7 96 (dd, J_1 = 7 2 Hz, J2 = 7 2 Hz, 1H), 7 88 y 7 85 (dd, J1 = 11 2 Hz, J_2 = 1 2 Hz, 1H), 7 73 (d, J = 8 4 Hz, 3H), 7 25 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 45 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 7 17 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 1 93 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 1 26 (s, 2H), 0 89 (s, 6H), 0 88 (s, 6H) LCMS (APCI) *m/z* 437 97 (M-H)

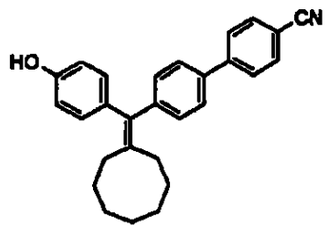
Ejemplo 98 (238)



Etapa 1: 4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenil carbonitrilo (238)

El procedimiento Suzuki descrito para (163) se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 200 g, 0 5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0 035 g, 0 05 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (0 165 g, 1 0 mmol), solución 2 M Na_2CO_3 acuoso (1 0 mL, 0 106 g, 1 0 mmol), y 4 1 THF H_2O (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 12h Elaboración regular y purificación dió 0 155 g (74%) del compuesto del título (238) como un sólido blancuzco ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 30 (s, 1H), 7 88 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 87 (d, J = 4 8 Hz, 2H), 7 85 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 67 (d, J = 8 0 Hz, 3H), 7 25 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 8 Hz 2H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 1 92 (br s, 4H), 1 25 (s, 2H), 0 88 (s, 12H) LCMS (APCI) *m/z* 419 97 $(M-H)^-$

Ejemplo 99 (239)

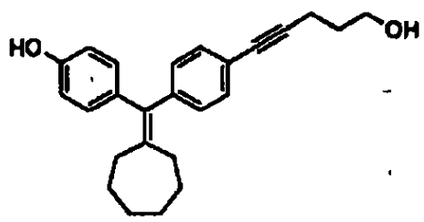


295

Etapa 1: 4'-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]-4-bifenilcarbonitrilo (239)

El procedimiento Suzuki descrito para (**163**) se emplea Un matraz de fondo redondo se carga con 4-[(4-bromofenil)(ciclooctilideno)metil]fenol (**49**) (0 140 g, 0 37 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0 027 g, 0 05 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (0 109 g, 1 0 mmol), solución 2 M Na_2CO_3 acuoso (0 7 mL, 0 74 mL, 0 079 g, 1 0 mmol), y 4 1 mezcla THF H_2O (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno La mezcla de reacción se refluye por 6 h En elaboración regular y purificación dió 0 110 g (76%) del compuesto del título (239) como un sólido blancuzco ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9 32 (s, 1H), 7 86 (d, J = 4 4 Hz, 1H), 7 85 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 84 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 7 67 (d, J = 8 00 Hz, 2H), 7 24 (d, J = 8 00 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 68 (d, J = 8 00 Hz, 2H), 2 21 (br s, 4H), 1 61 (br s, 2H), 1 49 (br m, 8H) LCMS (ESI) *m/z* 392 21 $(M-H)^-$

Ejemplo 100 (240)



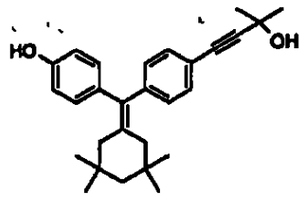
Etapa 1: 4-{Cicloheptilideno[4-(5-hidroxi-1-pentyn-1-il)fenil]metil}fenol (240)

A una solución desgasada de 4-[(4-bromofenil)(cicloheptilideno)metil]fenol (0 20 g, 0 56 mmol) en DMF (5

298

mL) se agregan $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40 mg, 0 06 mmol), CuI (11 mg, 0 06 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0 45 mL, 2 52 mmol) y 4-pentin-1-ol (0 11 mL, 1 12 mmol) La mezcla de reacción se agita a 80°C durante la noche, se vierte en NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y agua (5 mL), extrae con acetato de etilo (3 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 45% EtOAc en hexanos para dar a sólido café claro El sólido se tritura con hexanos calientes conteniendo 1% MeOH para dar 91 mg (45%) del compuesto del título (<u>240</u>) como sólido beige mp 125-126°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 49 (bs, 8H), 1 60-1 70 (m, 2H), 2 10-2 25 (m, 4H), 2 41 (t, J = 7 0 Hz, 2H), 3 40-3 50 (m, 2H), 4 49 (t, J = 5 2 Hz, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 88 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 04 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 26 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 9 27 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 361 $(M+H)^+$, 359 $(M-H)^-$

<u>Ejemplo 101 (241)</u>

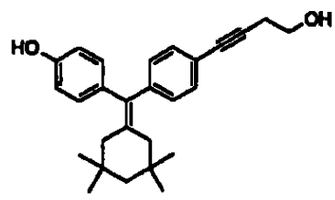


Etapa 1: 4-[[4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametil ciclohexilideno)metil]fenol (<u>241</u>)

A una solución desgasada de 4-[(4-Yodofenil)(3,3,5,5-

tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (144) (0 25g, 0 56 mmol) en DMF (5 mL) se agregan $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40 mg, 0 06 mmol), CuI (11 mg, 0 06 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0 45 mL, 2 52 mmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (0 11 mL, 1 12 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, vierte en NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y agua (5 mL), extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 30% EtOAc en hexanos para dar a sólido café claro El sólido se tritura con hexanos calientes conteniendo 1 % MeOH y 5% EtOAc en hexanos para dar 150 mg (67%) del compuesto del título (241) como sólido blancuzco mp 186-187°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 δ 0 85 (s, 6H), 0 87 (s, 6H), 1 23 (s, 2H), 1 42 (s, 6H), 1 84 (s, 2H), 1 90 (s, 2H), 5 41 (s, 1H), 6 65 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 91 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 08 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 27 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 9 29 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 401 (M-H)$^-$

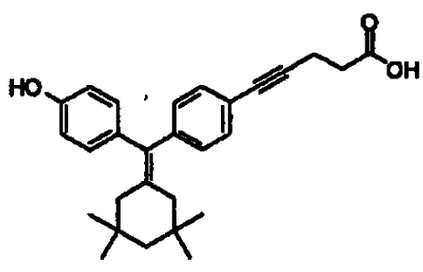
Ejemplo 102 (242)



Etapa 1: 4-[[4-(4-hidroxi-1-butin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (242)

A una solución desgasada de 4-[(4-Yodofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**144**) (0 20g, 0 56 mmol) en DMF (5 mL) se agregan $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32 mg, 0 05 mmol), CuI (9 mg, 0 05 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0 36 mL, 2 02 mmol) y 3-butin-1-ol (70 L, 0 90 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, vierte en NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y agua (5 mL), extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 40% EtOAc en hexanos para dar a sólido café claro El sólido se tritura con hexanos calientes conteniendo 2% MeOH y 2% CH_2Cl_2 para dar 133 mg (76%) del compuesto del título (**242**) como sólido beige claro mp 183-184°C ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 94 (s, 2H), 1 98 (s, 2H), 2 58 (t, J = 6 8 Hz, 2H), 3 70 (t, J = 6 8 Hz, 2H), 6 68 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 07 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 28 (d, J = 8 0 Hz, 2H) LCMS (APCI) *m/z* 389 $(M+H)^+$, 387 $(M-H)^-$

Ejemplo 103 (244)



Etapa 1: Metil 5-{4-((4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-4-pentinoato (243)

Ácido 4-pentinóico (0 50 g, 5 0 mmol) se disuelve en DMF (15 mL) A esta solución se agrega K_2CO_3 (2 76 g, 20 mmol) seguido por CH_3I (0 95 mL, 15 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche Agua se agrega para disolver todo el sólido, y la mezcla se extrae con éter (2 x 75 mL) Los extractos orgánicos se combinan y se enjuagan con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera y se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y el filtrado se concentra para dar metil 4-pentinoato crudo como aceite sin color (0 29 g, 52%) A una solución desgasada de 4-[(4-Yodofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (144) (0 25 g, 0 56 mmol) en DMF (5 mL) se agregan $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40 mg, 0 06 mmol), CuI (11 mg, 0 06 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0 45 mL, 2 52 mmol) y metil 4-pentinoato (0 15 g) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, vierte en NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y agua (5 mL), extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL) La fase orgánica combinada se enjuaga con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 20% EtOAc en hexanos para dar a sólido café claro El sólido se tritura con hexanos calientes conteniendo 1 % para dar 184 mg (76%) del compuesto del título (243) como sólido blancuzco mp 159-160°C ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 90 (s, 6H), 0 91 (s, 6H), 1 27 (s, 2H),

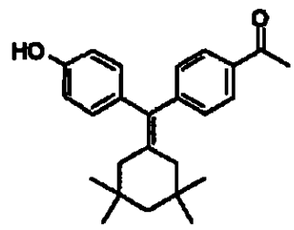
1 92 (s, 2H), 1 96 (s, 2H), 2 55-2 65 (m, 2H), 2 65-2 75 (m, 2H), 3 71 (s, 3H), 4 58 (s, 1H), 6 72 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 00 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 06 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 28 (d, J = 8 3 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 431 $(M+H)^+$, 429 $(M-H)^-$

Etapa 2: ácido 5{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-4-pentinóico (244)

A una solución de metil 5-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-4-pentinoato (**243**) (0 16 g, 0 38 mmol) en una mezcla de EtOH (5 mL) y THF (5 mL) se agrega una solución acuosa de 1N NaOH (6 mL) La mezcla se agita a 60°C por 2 h En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2x50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 La concentración dió un residuo blanco, que se tritura con hexanos calientes conteniendo 1% MeOH para producir el compuesto del título (**244**) como un sólido blanco (0 15 g, 95%), mp 233-234°C ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ 0 91 (s, 6H), 0 92 (s, 6H), 1 29 (s, 2H), 1 94 (s, 2H), 1 98 (s, 2H), 2 50-2 60 (m, 2H), 2 60-2 70 (m, 2H), 6 68 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 6 Hz, 2H), 7 07 (d, J = 8 3 Hz, 2H), 7 25 (d, J = 8 1 Hz, 2H) LCMS (ESI) *m/z* 417 $(M+H)^+$, 415 $(M-H)^-$

Ejemplo 104 (245)

281

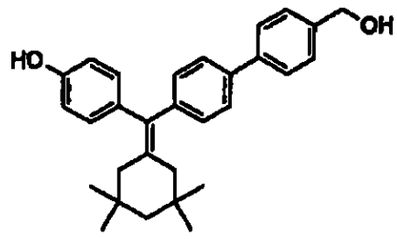


Etapa 1 1-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}etanona (**245**)

Una solución agitada de ácido 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico (**26**) (0 138 g, 0 38 mmol) en THF (4 mL) se enfría a 0°C en un baño de hielo y se trata rápidamente con metillitio (1 6 M en éter, 1 9 mL, 3 0 mmol) Después de 2 h a 0°C, Me_3SiCl (1 40 mL, 10 4 mmol) se agrega rápidamente mientras la agitación continúa El baño de hielo se remueve entonces y la mezcla de reacción se deja entrar a temperatura ambiente en tal punto 1 N HCl (3 mL) se agrega, y la mezcla de dos fases resultante se agita a temperatura ambiente por 0 5 h, se extrae con éter Las capas eterales se combinan y se enjuagan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite sin color El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 35% EtOAc en hexanos para dar 70 mg (51 %) del compuesto del título (**245**) como un sólido blanco mp 195-196°C ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 86 (s, 6H), 0 88 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 86 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 2 52 (s, 3H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 93 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 24 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 86 (d, J = 8 2 Hz,

2H), 9 30 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 361 (M-H)$^-$

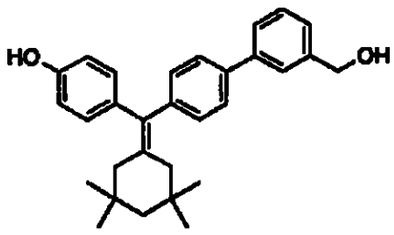
Ejemplo 105 (246)



Etapa 1: 4-[[4'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (246)

Un tubo sellado conteniendo 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (0 20 g, 0 50 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenil borónico (0 16 g, 1 0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0 05 mmol), 2 M Na_2CO_3 (4 mL) y DME (4 mL) se calienta a 160°C por 25 min Enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con EtOAc Los extractos de EtOAc se combinan y se enjuagan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café obscuro El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 35% EtOAc en hexanos para dar 0 16 g (75%) del compuesto del título (**246**) como sólido amarillo pálido mp 222-223°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 25 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 1 93 (s, 2H), 4 50 (d, J = 5 7 Hz, 2H), 5 17 (t, J = 5 7 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 94 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 18 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 35 (d, J = 8 1 Hz, 2H), 7 56 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 58 (d, J = 8 0Hz 2H), 9 26 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 425 (M-H)$^-$

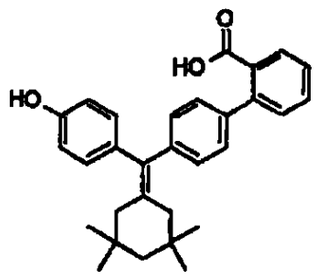
Ejemplo 106 (247)



Etapa 1: 4-[[3'-Hidroximehtil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (247)

Un tubo sellado conteniendo 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (**14**) (0 20 g, 0 50 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenil borónico (0 16 g, 1 0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0 05 mmol), 2 M Na_2CO_3 (4 mL) y DME (4 mL) se calienta a 160°C por 25 minutos Enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con EtOAc Los extractos EtOAc se combinan y se enjuagan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café obscuro El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 30% EtOAc en hexanos para dar 0 14 g (66%) del compuesto del título (**247**) como sólido amarillo pálido mp 197-198°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 89 (s, 12H), 1 25 (s, 2H), 1 93 (s, 4H), 4 52 (d, J = 5 9 Hz, 2H), 5 20 (t, J = 5 9 Hz, 1H), 6 66 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 19 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 26 (d, J = 7 5 Hz, 1H), 7 37 (t, J = 7 6 Hz, 1H), 7 48 (d, J = 7 7 Hz, 1H), 7 52-7 58 (m, 3H), 9 27 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 427 $(M+H)^+$, 425 $(M-H)^-$

Ejemplo 107 (249)



Etapa 1: Metil 4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-2-bifenilcarboxilato (248)

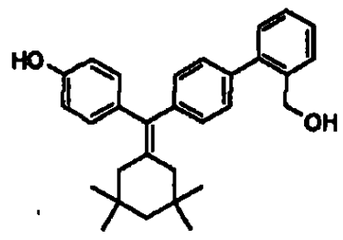
Un tubo sellado conteniendo 4-[(4-bromofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (14) (0 30 g, 0 75 mmol), (2-metoxicarbonilfenil)borónico acid (0 29 g, 1 50 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (87 mg, 0 08 mmol), 2 M Na_2CO_3 (4 mL) y DME (4 mL) se calienta a 160°C por 25 minutos Enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con EtOAc Los extractos EtOAc se combinan y se enjuagan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite café obscuro El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluída con un gradiente de hexanos a 20% EtOAc en hexanos para dar 0 23 g (68%) del compuesto del título (248) como sólido blancuzco mp 177-178°C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0 96 (s, 6H), 0 97 (s, 6H), 1 32 (s, 2H), 2 03 (s, 4H), 3 57 (s, 3H), 4 60 (s, 1H), 6 78 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 10 (d, J = 8 5 Hz, 2H), 7 15-7 25 (m, 4H), 7 36-7 44 (m, 2H), 7 48-7 56 (m, 1H), 7 76-7 82 (m, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 455 $(M+H)^+$, 453 $(M-H)^-$

Etapa 2 ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-

tetrametilciclohexilideno)metil]-2-bifenilcarboxílico (**249**)

A una solución de metil 4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-2-bifenilcarboxilato (**248**) (0 108 g, 0 24 mmol) en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (4 mL) se agrega una solución acuosa de 1N NaOH (10 mL) La mezcla se agita a 60°C durante la noche En enfriamiento, la mezcla se acidifica a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 La concentración dió un residuo blanco, que se tritura con hexanos calientes conteniendo 1% MeOH para producir el compuesto del título (**249**) como un sólido blanco (92 8 mg, 89%) mp 230-231°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 88 (s, 6H), 0 89 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 91 (s, 4H), 6 67 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 6 95 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 14 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 34-7 44 (m, 2H), 7 50-7 55 (m, 1H), 7 65 (d, J = 7 7 Hz, 1H), 9 27 (s, 1H), 12 72 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 441 $(M+H)^+$, 439 $(M-H)^-$

Ejemplo 108 (250)



Etapa 1: 4-[[2'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol (250)

A una solución de metil 4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-

tetrametilciclohexilideno)metil]-2-bifenilcarboxilato (**248**) (0 102 g, 0 23 mmol) en THF (8 mL) a 0°C se agrega hidruro de aluminio de litio (1 M en THF, 0 56 mL, 0 56 mmol) gota a gota La mezcla de reacción se agita a 0°C por 1 h EtOAc (5 mL) se agrega, y la agitación se continúa por 10 minutos La mezcla se acidifica entonces a pH = 2 con una solución acuosa de 1 N HCl, extrae con EtOAc (2 x 50 mL) El extracto orgánico combinado se enjuaga con agua, salmuera y se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto crudo como aceite amarillo claro El producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre SiO_2 eluída con un gradiente de hexanos a 40% EtOAc en hexanos para dar 83 mg (87%) del compuesto del título (**250**) como un sólido blanco mp 171-172°C ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0 88 (s, 6H), 0 90 (s, 6H), 1 25 (s, 2H), 1 91 (s, 2H), 1 92 (s, 2H), 4 36 (d, J = 5 1 Hz, 2H), 5 10 (t, J = 5 3 Hz, 1H), 6 67 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 6 96 (d, J = 8 2 Hz, 2H), 7 12-7 23 (m, 3H), 7 24-7 36 (m, 4H), 7 53 (d, J = 7 5 Hz, 1H), 9 27 (s, 1H) LCMS (ESI) *m/z* 425 $(M-H)^-$

DATOS BIOLÓGICOS

Análisis de Unión de competición

La proteína ERα y ERβ de humano de longitud completa se compra de PanVera PanVera-Invitrogen Discovery Screening, Discovery Center, 501 Charmany Drive, Madison, Wisconsin 53719, USA) Perlas SPA de Silicato de Itrio revestidas de polilisina (Amersham #RPNQ 0010) se resuspenden en regulador de análisis [10 mM regulador de fosfato de potasio pH 7 0 conteniendo 2 mM EDTA,

50 mM NaCl, 1 mM DTT, 2 mM CHAPS, 10% glicerol] a una concentración de 1g/60 ml 30 ul (0 5 mg) de las perlas SPA se agregan entonces a cada cavidad de un Packard OptiPlate (Packard 6005190, Packard Instruments, Meridien, CT) La proteína ERα y ERβ se diluye en la concentración apropiada (determinada empíricamente para cada proteína prep al generar una curva de proteína utilizando 0 5 a 10 ug de proteína total y 1 nM [3H] Estradiol y seleccionando una concentración de proteína que no elimina el radioligando) y se agrega como alícuotas de 30 µl a cada cavidad [2, 4, 6, 7, 17-13(N)-Estradiol se agrega como una alícuota de 30 µl para dar una concentración de análisis final de 1 nM Para dar un volumen final de 100ul, ya sea 10 µl de una solución de compuesto prueba (típicamente en 10% DMSO como solvente), solvente no conteniendo compuesto prueba (para determinar la unión total, T), o solvente conteniendo 17 b-estradiol a 100 µM (para determinar la unión no específica, NS) se agregan finalmente a la placa Las placas se agitan vigorosamente por dos horas después se cuentan en un Packard TopCount utilizando el procedimiento para contar perlas SPA de silicato de itrio de tritio Los análisis de datos se hacen por métodos estándar

% Unido se Calc para cada concentración de cada compuesto prueba utilizando la ecuación %Unido = 100*((Prueba-NS)/(T-NS))

% Unido se diagrama vs concentración y ajuste de curva se realiza utilizando regresión no lineal

Al menos dos curvas de unión se generan para cada compuesto

Los compuestos de la presente invención generalmente muestran valores pIC_{50} variando de 10 μM a 1 nM

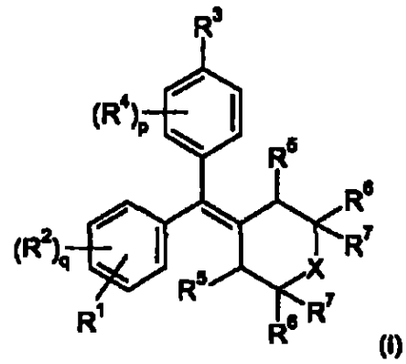
Los compuestos prueba se emplean en forma de sal o libre

Toda la investigación cumple con los principios de cuidado de animal de laboratiro (NIH publicación No 85-23, revisado en 1985) y política de GlaxoSmithKline en uso animal

Aunque las modalidades específicas de la presente invención se ilustran en la presente y se describen en detalle, la invención no se limita a las mismas Las descripciones arriba detalladas se proporcionan como ejemplificativas de la presente invención y no deben construirse como constituyendo ninguna limitación de la invención Las modificaciones será obvias para aquellos expertos en la materia, y todas las modificaciones que no se apartan del espíritu de la invención se proponen para incluirse con el alcance de las reivindicaciones anexas

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

incluyendo sales, solvatos y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

en donde

R^1 es OH,

cada uno de R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de OH, alquilo, o halógeno,

cada uno de p y q se seleccionan independientemente de 0, 1, o 2,

R^3 es $-(Y)_z-R^8$,

z es 0 o 1,

Y es $-C\equiv C-$ o $-CR^e = CR^f-$,

X es $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0, 1, 2, o 3, $-C(R^9)_2-$, -O-, o -S-,

cada R^5 es H, o

ambos R^5s se combinan juntos para formar una cadena de alquileno de puente $-(CH_2)_m-$, en donde m es 2, 3, o 4, cuando cada R^6 y cada R^7 es H y X es $-(CH_2)_{m-2}-$,

cada uno de R^6 y R^7 se seleccionan de H o alquilo, o

X es $-(CH_2)_m-$, ambos R^6s son H, y ambos R^7s juntos se combinan para formar una cadena de alquileno de puente $-(CH_2)_m-$, en donde cada m es el mismo y es como se define, o X es $-(CH_2)_m-$, ambos R^7s son H, y ambos R^6s se combinan juntos para formar una cadena de alquileno de puente $-(CH_2)_m-$, en donde cada m es el mismo y es como se define,

cuando z es 0, entonces R^8 es alquilo, halógeno, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, ciano, $-O(R^h)_tCN$, $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, $-O(R^h)_tCO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-O(R^h)_tOH$, $-O(R^h)_tO(R^h)_tOH$, $-CONR^aR^b$, $-SO_2R^d$, $-NR^aSO_2R^d$, $-COR^c$, o $-NR^aCOR^c$,

cuando z es 1, entonces R^8 es $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-CONR^aR^b$, o $-PO_3HR^a$, o

cuando z es 1, y Y es $-C\equiv C-$, entonces R^8 también puede ser H,

t es 1 a 8,

R^a es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

R^b es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

R^c es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo,

R^d es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o

R^a y R^b, R^a y R^c, o R^a y R^d pueden combinarse con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo, y

R^e y R^f cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo, halógeno, y haloalquilo,

R^g es alquilo,

cada R^h independientemente es $-CR^jR^k$, en donde cada uno de R^j y R^k se seleccionan independientemente de H y alquilo,

241

en donde cada ocurrencia de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede substituirse opcionalmente

2 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque alquilo es alquilo C_{1-8}, alcoxi es alcoxi C_{1-8}, alquenilo es alquenilo C_{2-8}, y alquinilo es alquinilo C_{2-8}

3 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es para substituido en el anillo representado

4 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque p y q cada uno son 0

5 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 1, Y es $-CR^e = CR^f-$, y R^8 es $-CO_2H$

6 El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^e and R^f son H o alquilo C_{1-8}

7 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 1, Y es $-CR^e = CR^f-$, y R^8 es $-C(O)NR^aR^b$

8 El compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque R^a y R^b cada uno son H

9 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 1, Y es $-C\equiv C-$, y R^8 es $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, o $-(CH_2)_tOH$

10 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque cada uno de R^6 y R^7 son H o alquilo C_{1-8}

11 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es $-(CH_2)_n-$

12 El compuesto según la reivindicación 11,

caracterizado porque n es 1

13 El compuesto según la reivindicación 12, caracterizado porque R^6 y R^7 son alquilo

14 El compuesto según la reivindicación 11, caracterizado porque n es 2 o 3

15 El compuesto según la reivindicación 14, caracterizado porque R^6 y R^7 son hidrógeno

16 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es -O-

17 El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque R^6 y R^7 son alquilo

18 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 0 y R^8 es $-CO_2H$, $-NR^aSO_2R^d$, arilo, o heteroarilo

19 El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque R^8 es fenilo, opcionalmente substituido con uno o más de ciano, halógeno, heterociclilo, $-CO_2H$, $-(R^h)_tOH$, $-SO_2R^d$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aCOR^c$, $-NR^aSO_2R^d$, y $-CH=CH-CO_2H$

20 El compuesto según la reivindicación 19, caracterizado porque R^a es H, R^b es H, R^c es alquilo, y R^d es alquilo

21 El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque R^8 es $-CO_2H$

22 El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque R^8 es $-NR^aSO_2R^d$, R^a es H, y R^d es alquilo o arilo

203

23 El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque R^8 es isooxazolilo, oxazolilo, pirimidilo, piridilo, o furilo

24 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^8 es $-CONR^aR^b$, y R^a y R^b se combinan para formar un anillo heterocíclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente substituido con $-CO_2H$

25 El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclopentilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

(2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenamida,

(2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenamida,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fienil}-2-propenóico,

(2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenamida,

4-[[4-(1H-Pirrol-2-il)fenilo](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido (2E)-3-{4-[(4,4-Dimetilciclohexilideno)(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2- propenóico,

296

294

Ácido 4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3{4-[ciclohexilideno(4-hidroxi-3-metilfenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3{4-[4-Hidroxifenil)(tertrahidro-4H-tiopiran-4-ilindeno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-propenoil)-3-piperidinocarboxílico,

Ácido 1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-propenoil)-4-piperidinocarboxílico,

1-((2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenoil)prolina,

Ácido (2E)-3-{4-[biciclo[3 3 1]non-9-ilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}prop-2-enóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}prop-2-enóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}prop-2-enóico,

N-{4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil} acetamida,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-hidroxifenil)(tetrahidro-4H-piran-4-

294

ilideno)metil]fenil}-2-metilprop-2-enóico,

4-[[4-({2-[(2-Hidroxietil)oxi]etil}oxi)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Etil hidrógeno (E)-2-{4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}etenilfosfonato,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-metilfenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{3-Cloro-4-[ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-3-fluorofenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico,

4-[[4-(Metilsulfonil)fenil](3,3,5,5 tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzamida,

4-[{4-[(2-Hidroxietil)oxi]fenil}(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilcarboxílico,

Ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenilcarboxílico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)(ciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

296

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(2-fluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Ciclohexilideno(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-((3-Cloro-4-hidroxifenil)(cicloheptilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-Cloro-4-hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(ciclohetilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propenóico,

4-[[4-(3-hidroxi-1-propin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[(4-Etinilfenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}-2-propinóico,

Ácido {4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}acético,

199

Ácido 4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico,

Ácido 4-[Ciclohexilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico,

Ácido 4-[Ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]benzóico,

4-[[4-(1,3-Oxazol-2-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilcarboxamida,

4-[[4-(5-Pirimidinil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[4'-(Metilsulfonil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido (2E)-3-{4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-3-bifenilil}-2-propenóico,

4-[[4-(3-Piridinil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol trifluoroacetato,

Ácido 3-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}propanóico,

Ácido 4-[(4,4-Dimetil-ciclohexilideno)-(4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico,

Ácido 4-[Cicloheptilideno-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil]-benzóico,

Ácido 3-{4-[Cicloheptilideno-(4-hidroxi-fenil)-metil]-3-fluoro-fenil}-acrílico,

N-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-metanosulfonamida,

N-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-fenil}-bencensulfonamida,

Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-

propenóico,

Ácido ({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acético,

Ácido (2E)-3-{4-[cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]fenil}-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[Cicloheptilideno(3-hidroxifenil)metil]-2-fluorofenil}-2-propenóico,

4-{cicloheftilideno[4-(3-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{Cicloheptilideno[4-(2-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{ciclooctilideno[4-(2-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{Ciclooctilideno[4-(3-furanil)fenil]metil}fenol,

4-{ciclooctilideno[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]metil}fenol,

4-{cicloheptilideno[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]metil}fenol,

4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]benzonitrilo,

4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]benzonitrilo,

Ácido (2E)-3-{4-[(4-Hidroxifenil)(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metil]fenil}-2-metil-2-propenóico,

Ácido (2E)-3-{4-[4-ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}-2-metil-2-propenóico,

({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)acetonitrilo,

Ácido 4-({4-[cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)butanóico,

Ácido ({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acético,

Ácido 4-({4-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanóico,

4-(Cicloheptilideno{4-[(2-hidroxietil)oxi]fenil}metil)fenol,

Ácido 2-({4-[Cicloheptilideno(4-hidroxifenil)metil]fenil}oxi)-2-metilpropanóico,

Ácido 2-({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil fenil}oxi)-2-metilpropanóico,

({4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acetonitrilo,

4-(Cicloheptilideno{4-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)oxi]fenil}metil)fenol,

4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido ({4-[(4-fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acético,

Ácido 4-({4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)butanóico,

({4-[(4-Fluorofenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}oxi)acetonitrilo,

4-[[4-(3-Hidroxipropil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

N-{4'-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-bifenil-4-il}-acetamida,

N-{4'-[(4-Hidroxi-fenil)-(3,3,5-5-tetrametil-ciclohexilideno)-metil]-bifenil-4-il}-metanosulfonamida,

4-[[4-(3-furanil)fenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4[[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[4'-(4-morfolinil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

300

3-fluoro-4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenilcarbonitrilo,

4'-[(4-hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-4-bifenil carbonitrilo,

4'-[ciclooctilideno(4-hidroxifenil)metil]-4-bifenilcarbonitrilo,

4-{Cicloheptilideno[4-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)fenil]metil)fenol,

4-[[4-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

4-[[4-(4-hidroxi-1-butin-1-il)fenil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 5-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil)-4-pentinóico,

1-{4-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenil}etanona,

4-[[4'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

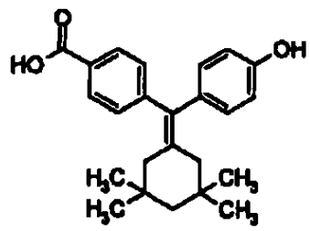
4-[[3'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

Ácido 4'-[(4-Hidroxifenil)(3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]-2-bifenilcarboxílico, y

4-[[2'-(Hidroximetil)-4-bifenilil](3,3,5,5-tetrametilciclohexilideno)metil]fenol,

incluyendo sales, solvatos, y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

26 Un compuesto



incluyendo sales, solvatos y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

27 El compuesto según las reivindicaciones 1 a 26, substancialmente como se define anteriormente con referencia a cualquiera de los Ejemplos

28 Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto según las reivindicaciones 1 a 26, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

29 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para utilizarse como una substancia terapéutica activa

30 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de condiciones o desordenes afectadas por modulación selectiva del receptor de estrógeno

31 El compuesto según la reivindicación 30, caracterizado porque el tratamiento o profilaxis se relaciona con osteoporosis, desmineralización ósea, masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de

articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"), sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de curación de herida, mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteroscleroses, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome

393

premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), dismenorrea, enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, o daño de reperfusión de miocardio isquémico

32 El compuesto según la reivindicación 31 caracterizado porque el tratamiento o profilaxis se relaciona con desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, endometriosis, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas

depresivos, diabetes, desmineralización ósea, u osteoporosis

33 Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de condiciones o desordenes asociados con modulación selectiva del receptor de estrógeno

34 Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, desmineralización ósea, masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"), sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de curación de herida, mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células

tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteroscleroses, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación

sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), dismenorrea, enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, o daño de reperfusión de miocardio isquémico

35 Uso de un compuesto según la reivindicación 34, caracterizado porque la condición o desorden son desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, endometriosis, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, u osteoporosis

36 Un método para el tratamiento o profilaxis de condiciones o desordenes asociados con modulación selectiva del receptor de estrógeno que comprende la administración de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26

37 Un método para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, desmineralización ósea, masa ósea reducida, densidad, o crecimiento, osteoartritis, aceleración de reparación de fractura ósea y curación, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de crecimiento o reparación de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y mejora de la intensidad muscular y función, delicadeza o disminución funcional relacionada con la edad ("ARFD"), sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de curación de herida,

mantenimiento de función sensorial, enfermedad de hígado crónica, SIDA, pérdida de peso, recuperación de quemadura y trauma, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, desórdenes alimenticios incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardiaca, falla cardiaca congestiva, alta presión sanguínea, cáncer de mama, células tumorales malignas conteniendo el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfático, hígado, riñón, uterino, páncreas, endometrio, pulmón, colón y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasis de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, incontinencia urinaria, arteroscleroses, aumento del libido, disfunción sexual, depresión, síntomas depresivos, nerviosidad, irritabilidad, tensión, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de función cognitiva, endometriosis, síndrome de ovario policístico, preclampsia de contrareacción, síndrome premenstrual, contracepción, enfermedad de fibroide uterina, y/o proliferación de la célula muscular lisa aórtica, sequedad vaginal, pruritos, dispareunia, disuria, orina frecuente, infecciones del tracto urinario, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica, restenosis, vasoespamo, daño de la pared vascular debido a respuestas inmunes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los

huesos, envejecimiento, inflamación, artritis reumatoide, enfermedad respiratoria, efisema, lesión por reperfusión, hepatitis viral, tuberculosis, soriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, trauma CNS, demencia, neurodegeneración, dolor de mama y dismenorrea, desordenes menopáusicos y postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginitis atrófica, disfunción sexual femenina, para aumentar el libido, para el tratamiento de desorden sexual hipactivo, desorden de excitación sexual, para incrementar la frecuencia e intensidad de orgasmos, vaginismo, osteopenia, endometriosis, BPH (hipertrofia prostática benigna), dismenorrea, enfermedades autoinmunes, tiroiditis de Hashimoto, SLE (lupus sistémico eritematoso), miastenia gravis, o daño de reperfusión de miocardio isquémico, comprendiendo la administración de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26

38 El método según la reivindicación 37, caracterizado porque la condición o desorden son desordenes menopáusicos o postmenopáusicos, síntomas vasomotores, atrofia vaginal vulvar o urogenital, vaginits atrófica, endometriosis, disfunción sexual femenina, cáncer de mama, síntomas depresivos, diabetes, desmineralización ósea, u osteoporosis

309

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06000246 00000000 Folios: 316
Fecha (AMD): 2006-01-30 16:28:43
Tramite : 011 PCT-PRIEMI 3/8 FASE NAL 411 PRESENTAL
Dependencia: 2430 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 28
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

0
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

312

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

319

No. SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2004/024308

(21) No SOLICITUD: 06-8245

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 30-01-2006

(30) PRIORIDAD: 60/490,588

(31) No. DE SOLICITUD.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 28-07-2003

(33) PAÍS: US

(51) INT. CL.: C07C 59/00, A61K31/015, 31/351, 31/382, A61P5/30

(71) SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(72) INVENTOR/ES: BRITTON, Jonathan, E, FANG, Jing, HEYER, Dennis, MILLER, Aaron, Bayne, NAVAS, Frank, III, SMALLEY, Terrence, Lee, Jr, ZUERCHER, William, J y KALAMREDDY, Subba, Reddy

(74) REPRESENTANTE LEGAL: ALICIA LLOREDA RICAURTE

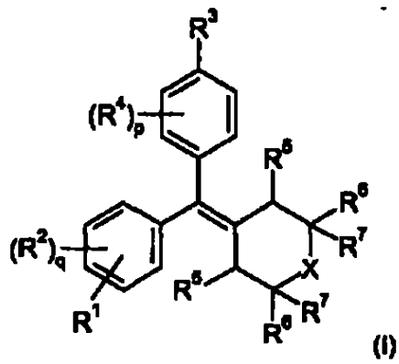
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS QUIMICOS"

(57) RESUMEN.

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

incluyendo sales, solvatos y derivados farmacológicamente funcionales de los mismos

en donde

R^1 es OH,

cada uno de R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de OH, alquilo, o halógeno,

cada uno de p y q se seleccionan independientemente de 0, 1, o 2,

R^3 es $-(Y)_z-R^8$,

z es 0 o 1,

Y es $-C\equiv C-$ o $-CR^e = CR^f-$,

X es $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0, 1, 2, o 3, $-C(R^9)_2-$, -O-, o -S-,

cada R^5 es H, o

9

en donde cada ocurrencia de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede substituirse opcionalmente

2 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque alquilo es alquilo C_{1-6}, alcoxi es alcoxi C_{1-6}, alquenilo es alquenilo C_{2-6}, y alquinilo es alquinilo C_{2-6}

3 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es para substituido en el anillo representado

4 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque p y q cada uno son 0

5 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 1, Y es $-CR^e = CR^f-$, y R^6 es $-CO_2H$

6 El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^e and R^f son H o alquilo C_{1-6}

7 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 1, Y es $-CR^e = CR^f-$, y R^6 es $-C(O)NR^aR^b$

8 El compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque R^a y R^b cada uno son H

9 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque z es 1, Y es $-C\equiv C-$, y R^6 es $-CO_2H$, $-(R^h)_tCO_2H$, o $-(CH_2)_tOH$.

10 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque cada uno de R^6 y R^7 son H o alquilo C_{1-6}

11 El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es $-(CH_2)_n-$.

12 El compuesto según la reivindicación 11,

315
312

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	6 8246
	Solicitud internacional	US2004/024308
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3364

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5 2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos

313