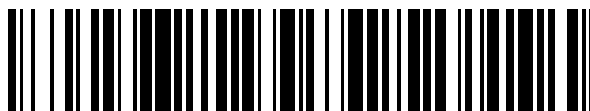


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 364**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2006 E 06822806 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **06.08.2008 EP 1953158**

54 Título: **Derivado de cinamida bicíclico**

30 Prioridad:

24.11.2005 JP 2005337963
28.07.2006 JP 2006205538

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2013

73 Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP

72 Inventor/es:

KIMURA, TEIJI;
KAWANO, KOKI;
DOI, ERIKO;
KITAZAWA, NORITAKA;
TAKAISHI, MAMORU;
ITO, KOICHI;
KANEKO, TOSHIHIKO;
SASAKI, TAKEO;
MIYAGAWA, TAKEHIKO;
HAGIWARA, HIROAKI y
YOSHIDA, YU

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 394 364 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de cinamida bicíclico

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un compuesto de cinamida bicíclico y a un agente farmacéutico que comprende el compuesto como ingrediente activo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto de cinamida bicíclico no peptídico y a un inhibidor de la producción de amiloide β (denominado en lo sucesivo $A\beta$) que comprende el compuesto como ingrediente activo y es eficaz para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa causada por $A\beta$, tal como la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por degeneración y pérdida de neuronas, así como por la formación de placas seniles y degeneración neurofibrilar. En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer se trata únicamente con tratamiento sintomático usando un agente mejorador de los síntomas tipificado por un inhibidor de la acetilcolinesterasa, y todavía no se ha desarrollado un remedio fundamental para inhibir el progreso de la enfermedad. Es necesario desarrollar un método para controlar la causa del comienzo de la patología a fin de crear
15 un remedio fundamental para la enfermedad de Alzheimer.

Se supone que las proteínas $A\beta$ como metabolitos de las proteínas precursoras amiloides (denominadas en lo sucesivo PPA) están muy implicadas en la degeneración y pérdida de neuronas y en el comienzo de los síntomas de la demencia (véanse el documento 1 no de patente y el documento 2 no de patente, por ejemplo). Una proteína $A\beta$ tiene, como componentes principales, $A\beta_{40}$, que consiste en 40 aminoácidos, y $A\beta_{42}$, en la que el número de
20 aminoácidos aumenta en dos en el extremo C. Se sabe que $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ tienen una alta agregabilidad (véase el documento 3 no de patente, por ejemplo) y son los componentes principales de las placas seniles (véanse el documento 3 no de patente, el documento 4 no de patente y el documento 5 no de patente, por ejemplo). Adicionalmente, se sabe que $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ están incrementadas por mutación en PPA y en genes de la presenilina que se observan en la enfermedad de Alzheimer familiar (véanse el documento 6 no de patente, el documento 7 no
25 de patente y el documento 8 no de patente, por ejemplo). En consecuencia, se ha esperado un compuesto que reduzca la producción de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ como inhibidor del progreso o como agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.

La $A\beta_p$ se produce mediante la escisión de PPA por la β -secretasa y subsiguientemente por la γ -secretasa. Por esta razón, se han realizado intentos de crear inhibidores de γ -secretasa y β -secretasa con el fin de reducir la producción
30 de $A\beta$. Muchos de estos inhibidores de secretasa ya conocidos son, por ejemplo, péptidos y miméticos de péptidos tales como L-685.458 (véase el documento 9 no de patente, por ejemplo) y LY-411575 (véase el documento 10 no de patente, el documento 11 no de patente y el documento 12 no de patente, por ejemplo).

Documento 1 no de patente: Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric $A\beta$ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science
35 USA 2003, 2 de sep.; 100(18), p. 10417-10422;

Documento 2 no de patente: Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, 22 de mayo; 38, p. 547-554;

Documento 3 no de patente: Jarrett JT, y otros dos, The carboxi terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, 32(18), p.
40 4693-4697;

Documento 4 no de patente: Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, 16 de mayo, 120(3), p. 885-890;

Documento 5 no de patente: Masters CL, y otros cinco, Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, junio, 82(12), p. 4245-4249;

Documento 6 no de patente: Gouras GK, y otros once, Intraneuronal $A\beta_{42}$ accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, enero, 156(1), p. 15-20;

Documento 7 no de patente: Scheuner D, y otros veinte, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and PPA mutations linked to familial
50 Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, 2 de Agosto, 2(8), p. 864-870;

Documento 8 no de patente: Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amiloid precursor protein on β -amiloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, 19 de diciembre, 272(51), p. 32247-32253;

5 Documento 9 no de patente: Shearman MS, y otros nueve, L-685,458, an Aspartilo Protease Transition State Mimic, Is a Potent inhibitor of Amiloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity, Biochemistry, 2000, 1 de agosto, 39(30), p. 8698-8704;

Documento 10 no de patente: Shearman MS, y otros seis, Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and β -APP Cleavages, Biochemistry, 2003. 24 de junio, 42 (24), p. 7580-7586;

10 Documento 11 no de patente: Lanz TA, y otros tres, Studies of A β pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-hee) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575), The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2004, abril, 309(1), p. 49-55;

15 Documento 12 no de patente: Wong GT, y otros doce, Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY411,575 inhibits β -amiloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, The journal of biological chemistry, 2004, 26 de marzo, 279(13), p. 12878-12882;

20 El documento WO 2005/115990, que constituye técnica anterior según el Artículo 54 (3) EPC, describe compuestos de cinamida y sales farmacológicamente aceptables de los compuestos, así como el uso de los compuestos o sales como un medicamento, en particular como un agente terapéutico o preventivo para enfermedades provocadas por A β .

El documento JP 2005-531596 se refiere a compuestos bis- y tris-dihidroxiarílicos y a sus análogos metilendioxicos y ésteres farmacéuticamente aceptables, a sus síntesis, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en el tratamiento de enfermedades amiloides, especialmente A β amiloidosis.

25 El documento JP 2004-531519 proporciona compuestos específicos y su uso en la inhibición de cinasas N-terminales c-Jun. El compuesto se puede usar en medicina, en particular en la prevención y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos relacionados con apoptosis y/o inflamación.

M. Kato et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994, Vol. 42, No. 12, 2546 - 55 describen la síntesis y relaciones de estructura-actividad de pirido[1,2-a]indoles como nuevos antagonistas del receptor de 5-HT3 (serotonina-3).

30 El documento WO 2004/002478 describe métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer y/o inhibir la enzima β -secretasa y/o inhibir la deposición de péptido A β en un mamífero mediante uso de ciertos compuestos hidroxietilénicos que contienen un isómero de enlace de amida heterocíclico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

35 Como se ha descrito anteriormente, se ha esperado un compuesto que inhiba la producción de A β 40 y A β 42 a partir de PPA como agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad provocada por A β que está tipificada por la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, todavía no se conoce un compuesto no peptídico que tenga alta eficacia que inhiba la producción de A β 40 y A β 42. En consecuencia, existe la necesidad de un nuevo compuesto de bajo peso molecular que inhiba la producción de A β 40 y A β 42.

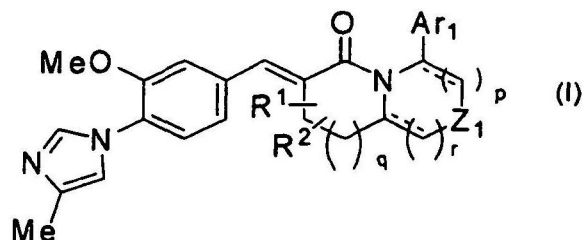
40 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Como resultado de estudios exhaustivos, por primera vez se ha encontrado un compuesto de cinamida bicíclico no peptídico que inhibe la producción de A β 40 y A β 42 a partir de PPA, y de este modo se ha encontrado un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad provocada por A β que está tipificada por la enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo ha conducido al logro de la presente invención.

45 Específicamente, la presente invención se refiere a

1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Formula 1]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

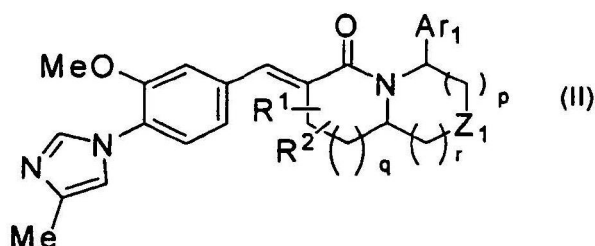
en la que --- representa un enlace simple o un doble enlace;

Ar₁ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes; R¹ y R² son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado del siguiente Grupo A1 de Sustituyentes; Z₁ representa un grupo metileno o grupo vinileno, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, un átomo de oxígeno, o un grupo imino que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 de Sustituyentes; y p, q, y r son iguales o diferentes y representan un número entero de 0 a 2;

Grupo A1 de Sustituyentes: (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo ciano, (4) un grupo cicloalquilo de C3-8, (5) un grupo cicloalcoxi de C3-8, (6) un grupo alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, grupo alcoxi de C1-6, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (7) un grupo alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (8) un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomo de halógenos, (9) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomo de halógenos, (10) un grupo carboxilo, (11) un grupo alcoxi C1-6-carbonilo, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (12) un grupo acilo de C1-6 y (13) grupo alquil C1-6-sulfonilo, con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean (E)-(3S)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona, (E)-(3R)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona, (E)-(3S)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona y (E)-(3R)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona;

2) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) anterior, en el que el compuesto está representado mediante la fórmula (II):

[Fórmula 2]



en la que Ar₁ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes; R¹ y R² son iguales o diferentes, y representan cada uno un grupo seleccionado del siguiente Grupo A1 de Sustituyentes; Z₁ representa un grupo metileno o grupo vinileno, que puede estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, un átomo de oxígeno, o un grupo imino que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 de Sustituyentes; y p, q, y r son iguales o diferentes y representan un número entero de 0 a 2;

Grupo A1 de Sustituyentes: (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo ciano, (4) un grupo cicloalquilo de C3-8, (5) un grupo cicloalcoxi de C3-8, (6) un grupo alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno,

- grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, grupo alcoxi de C1-6, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (7) un grupo alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (8) un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomo de halógenos, (9) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomo de halógenos, (10) un grupo carboxilo, (11) un grupo alcoxi C1-6-carbonilo, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8 y grupo cicloalcoxi de C3-8, (12) un grupo acilo de C1-6 y (13) grupo alquil C1-6-sulfonilo);
- 3) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, grupo hidroxilo, y átomo de halógeno;
- 4) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que Z₁ representa un átomo de oxígeno;
- 5) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que Z₁ representa un átomo de oxígeno; y p, q, y r representan cada uno 1;
- 6) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que Ar₁ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 7) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que Ar₁ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o átomos de cloro;
- 8) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y representan cada uno un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, átomo de halógeno, y grupo hidroxilo;
- 9) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según 1) o 2) anteriores, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:
- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 5) (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 6) (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

- 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 5 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 21) (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 10 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 27) (E)-(5R,8a5)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-3-ona,
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-3-ona,
- 15 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 20 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona,
- 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 25 35) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoato de metilo,
- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 38) Ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoico,
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 30 40) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida,
- 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 35 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-octahidroquinolizin-4-ona,
- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-octahidroquinolizin-4-ona,
- 40 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,

- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 5 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 10 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)benciliden]-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 15 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 20 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 25 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 30 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 35 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-metoxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 74) (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 40 75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

- 76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 5 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 10 80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 15 83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 20 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 25 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona,
- 30 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 35 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 40 96) (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 97) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,
- 98) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,
- 45 99) (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido-[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

100) (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

101) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

5 102) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

103) (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

10 104) (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

105) (4S,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

106) (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

15 107) (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

108) (4S,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

20 109) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

110) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

111) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

25 112) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

113) (4R*,9aS*)-2-acetil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

30 114) (9R*,9aS*)-2-metanosulfonil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona, y

115) Dimetilamida del ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxílico;

10) Un medicamento que comprende como ingrediente activo el compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con cualquiera de 1) a 9) anteriores;

35 11) El medicamento de acuerdo con 10) anterior, que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad provocada por amiloide β ; y

12) El medicamento de acuerdo con 11) anterior, en el que la enfermedad provocada por amiloide β es enfermedad de Alzheimer, demencia, síndrome de Down o amiloidosis.

40 Se explicarán los significados de los símbolos, términos y similares usados en la presente memoria descriptiva, y la presente invención se describirá con detalle más abajo.

45 En la presente memoria descriptiva, una fórmula estructural de un compuesto puede representar por conveniencia un cierto isómero. Sin embargo, la presente invención incluye todos los isómeros y mezclas isoméricas tales como isómeros geométricos que se pueden generar a partir de la estructura de un compuesto, isómeros geométricos basados en el carbono asimétrico, estereoisómeros y tautómeros. La presente invención no está limitada a la descripción de una fórmula química por conveniencia, y puede incluir uno cualquiera de los isómeros o mezclas de los mismos. En consecuencia, el compuesto de la presente invención puede tener un átomo de carbono asimétrico en la molécula y existir como un compuesto ópticamente activo o racemato, y la presente invención incluye cada uno de los compuestos ópticamente activos y el racemato, sin limitaciones. Si bien pueden estar presentes polimorfos cristalinos del compuesto, el compuesto tampoco está limitado a los mismos, y puede estar presente como una

forma cristalina individual o como una mezcla de formas cristalinas individuales. El compuesto puede ser un anhídrido o hidrato.

La "enfermedad provocada por el A β " se refiere a una amplia variedad de enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer (véase Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2003, 2 de sep, 100(18), p. 10417-10422; Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, *Neuron*, 2003, 22 de mayo, 38(4), p. 547-554; Jarrett JT, y otros dos, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Biochemistry*, 1993, 11 de mayo, 32(18), p. 4693-4697; Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochemical and biophysical research communications*, 1984, 16 de mayo, 120 (3), p. 885-890; Masters CL, y otros seis, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1985, junio, 82(12), p. 4245-4249; Gouras GK, y otros once, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, *American Journal of pathology*, 2000, enero, 156(1), p. 15-20; Scheuner D, y otros veinte, Secreted amyloid β -protein similar a that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to Familial Alzheimer's disease, *Nature Medicine*, 1996, agosto, 2(8), p. 864-870; y Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurones and nonneuronal cells, *The journal of biological chemistry*, 1997, 19 de dic., 272(51), p. 32247-32253, por ejemplo), demencia senil (véase Blass JP, Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *Journal of Neuroscience Research*, 2001, 1 de dic., 66 (5), p. 851-856, por ejemplo), demencia frontotemporal (véase Evin G, y otros once, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, *Neuroreport*, 2002, 16 de abril, 13(5), p. 719-723, por ejemplo), enfermedad de Pick (véase Yasuhara O, y otros tres, Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick enfermedad, *Neuroscience Letters*, 1994, 25 de abril, 171 (1-2), p. 63-66, por ejemplo), síndrome de Down (véase Teller JK, y otros diez, Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's Syndrome, *Nature Medicine*, 1996, enero, 2(1), p. 93-95; y Tokuda T, y otros seis, Plasma levels of amyloid β proteins A β 1-40 and A β 1-42(43) are elevated in Down's Syndrome, *Annals of Neurology*, 1997, feb, 41 (2), p. 271-273, por ejemplo), angiopatía cerebral (véase Hayashi Y, y otros nueve, Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain, *Brain Research*, 1998, 13 de abril, 789(2), p. 307-314; Barelli H, y otros quince, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 aminoacid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, *Molecular Medicine*, 1997, Oct, 3(10), p. 695-707; Calhoun ME, y otros diez, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1999, 23 de nov, 96(24), p. 14088-14093; y Dermaut B, y otros diez, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, *Brain*, 2001, Dic, 124 (12), p. 2383-2392, por ejemplo), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandesa) (véase Cras P, y otros nueve, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala -> Gly mutation, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Sep, 96(3), p. 253-260; Herzig MC, y otros catorce, A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, *Nature Neuroscience*, 2004, Sep, 7(9), p. 954-960; van Dulmen SG, y otros cinco, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer's disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1987, Agosto, 84(16), p. 5991-5994; y Levy E, y otros ocho, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, *Science*, 1990, 1 de junio, 248(4959), p. 1124-1126, por ejemplo), alteración cognitiva (véase Laws SM, y otros siete, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment *Neurobiology of Aging*, 2002, Enero-Feb, 23(1), p. 55-58, por ejemplo), trastorno de memoria y discapacidad para el aprendizaje (véase Vaucher E, y otros cinco, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, *Experimental Neurology*, 2002 Jun, 175(2), p. 398-406; Morgan D, y otros catorce, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, *Nature*, 2000 21-28 de Dic, 408 (6815), p. 982-985; y Moran PM, y otros tres, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-aminoacid isoform of human β -amyloid precursor protein, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1995, 6 de junio, 92(12), p. 5341-5345, por ejemplo), amiloidosis, isquemia cerebral (véase Laws SM, y otros siete, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, 2002, Enero-Feb, 23(1), p. 55-58; Koistinaho M, y otros diez, β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2002, 5 de Feb, 99(3), p. 1610-1615; y Zhang F, y otros cuatro, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, *The journal of neuroscience*, 1997, 15 de Oct, 17(20), p. 7655-7661, por ejemplo), demencia vascular (véase Sadowski M, y otros seis, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, *Neurochemical Research*, 2004, Jun, 29(6), p. 1257-1266, por ejemplo), oftalmoplegia (véase O'Riordan S, y otros siete, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, 8 de Oct, 59(7), p. 1108-1110, por ejemplo), esclerosis múltiple (véase Gehrmann J, y otros cuatro, Amyloid precursor protein (PPA) expression in multiple sclerosis lesions, *Glia*, 1995, Oct, 15(2), p. 141-51; y Reynolds WF, y otros seis, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease,

Experimental Neurology, 1999, Enero, 155(1), p. 31-41, por ejemplo), lesiones en la cabeza, traumatismo craneal (véase Smith DH, y otros cuatro, Protein accumulation in traumatic brain injury, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p. 59-72, por ejemplo), apraxia (véase Matsubara-Tsutsui M, y otros siete, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 8 de abril, 114(3), p. 292-298, por ejemplo), enfermedad priónica, neuropatía amiloide familiar, enfermedad de tripletes repetidos (véase Kirkitadze MD, y otros dos, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, *Journal of Neuroscience Research*, 2002, 1 de Sept., 69(5), p. 567-577; Evert BO, y otros ocho, Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, *The Journal of Neuroscience*, 2001, 1 de agosto, 21 (15), p. 5389-5396; y Mann DM, y otro, Deposition of amyloid (A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's Syndrome, *Neuroscience Letters*, 1990, 5 de Feb, 109(1-2), p. 68-75, por ejemplo), enfermedad de Parkinson (véase Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p. 183-193, por ejemplo), demencia por cuerpos de Lewy (véase Glasson BI, y otros dos, Interactions of amyloidogenic proteins. *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p. 49-58; Masliah E, y otros seis, β -amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2001, 9 de Oct, 98(21), p. 12245-12250; Barrachina M, y otros seis, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative Increase in A β PPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p. 253-260; y Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1 (3), p. 183-193, por ejemplo), complejo de parkinsonismo-demencia (véase Schmidt ML, y otros seis, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex contain species of A β similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Feb, 95(2), p. 117-122; e Ito H, y otros tres, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1991, Oct, 17 (5), p. 365-373, por ejemplo), demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (véase Rosso SM, y otros tres, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, p. 115-119, por ejemplo), demencia con granos argirófilos (véase Tolnay M, y otros cuatro, Low amyloid (A β) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999, Agosto, 25(4), p. 295-305, por ejemplo), enfermedad de Niemann-Pick (véase Jin LW, y otros tres, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, *American Journal of Pathology*, 2004, Mar, 164(3), p. 975-985, por ejemplo), esclerosis lateral amiotrófica (véase Sasaki S, y otro, Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1999, Mayo, 97(5), p. 463-468; Tamaoka A, y otros cuatro, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neurology*, 2000, Agosto, 247(8), p. 633-635; Hamilton RL y otro, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), p. 515-522; y Turner BJ, y otros seis, Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, *Neurochemical Research*, 2004, Dic, 29(12), p. 2281-2286, por ejemplo), hidrocefalia (véase Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer's disease, prion disorders and multiple sclerosis, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, Oct, 57(10), p. 885-894; Silverberg GD, y otros cuatro, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, *Lancet neurology*, 2003, Agosto, 2(8), p. 506-511; Weller RO, y otros tres, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, Abril, 903, p. 110-117; Yow HY, y otro, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease, *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, p. 149; y Weller RO, y otros cuatro, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A β from the aging human brain, *Annals of the New York academy of sciences*, 2002, Nov, 977, p. 162-168, por ejemplo), paraparesis (véase O'Riordan S, y otros siete, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, 8 de Oct, 59(7), p. 1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, y otros siete, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 2002, 8 de abril, 114(3), p. 292-298; Smith MJ, y otros once, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p. 125-129; y Crook R, y otros diecisiete, A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, *Nature Medicine*, 1998, Abril, 4(4), p. 452-455, por ejemplo), parálisis suprenuclear progresiva (véase Barrachina M, y otros seis, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p. 253-260; y Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1 (3), p. 183-193, por ejemplo), hemorragia intracerebral (véase Atwood CS, y otros tres, Cerebrovascular requirement for sealant, anticoagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, *Brain Research, Reviews*, 2003, Sep, 43(1), p. 164-78; y Lowenson JD, y otros dos, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p. 3-8, por ejemplo), convulsiones (véase Singleton AB, y otros trece, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr 113-114ins presenilin-1 mutation, *Brain*, 2000, Dic, 123(Pt12), p. 2467-2474, por ejemplo), deterioro cognitivo leve (véase Gattaz WF, y otros cuatro, Platelet

phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neural Transmission*, 2004, Mayo, 111(5), p. 591-601; y Assini A, y otros catorce, Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, Sep 14, 63(5), p. 828-831, por ejemplo) y arteriosclerosis (véase De MeyerGR, y otros ocho, Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, *Circulation Research*, 2002, 14 de junio, 90(11), p. 1197-1204, por ejemplo).

El grupo "alquilo de C1-6" usado aquí se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen los grupos alquilo lineales o ramificados tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo n-butilo, grupo i-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo i-pentilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 1-metil-2-etilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2-metilpentilo, y grupo 3-metilpentilo.

El grupo "acilo de C1-6" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo carbonilo. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo acetilo, grupo propionilo, y grupo butirilo.

El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, o similar, y es preferiblemente un átomo de flúor, átomo de cloro, o átomo de bromo.

El grupo "cicloalquilo de C3-8" se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, y grupo ciclooctilo.

El grupo "cicloalcoxi de C3-8" se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un átomo de oxígeno. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropoxi, grupo ciclobutoxi, grupo ciclopentoxi, grupo ciclohexoxi, grupo cicloheptiloxi y grupo ciclooctiloxi.

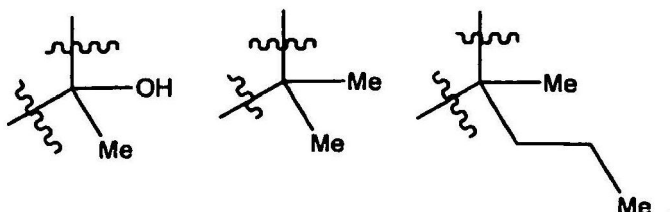
El grupo "alcoxi de C1-6" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un átomo de oxígeno. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo i-propoxi, grupo n-butoxi, grupo i-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentoxi, grupo i-pentoxi, grupo sec-pentoxi, grupo terc-pentoxi, grupo n-hexoxi, grupo i-hexoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 2-etilpropoxi, grupo 1-metil-2-etilpropoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-metilpentoxi, grupo 3-metilpentoxi, y grupo hexiloxi.

El grupo "alcoxi C1-6-carbonilo" se refiere a un denominado grupo éster en el que un grupo carbonilo está enlazado a un grupo alcoxi de C1-6. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo n-propoxicarbonilo, grupo i-propoxicarbonilo, grupo n-butoxicarbonilo, grupo i-butoxicarbonilo, grupo n-pentoxicarbonilo, y grupo n-hexoxicarbonilo.

El grupo "alquil C1-6-sulfonilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un átomo de azufre. Ejemplos preferibles del grupo incluyen grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo n-propilsulfonilo, grupo i-propilsulfonilo, grupo n-butilsulfonilo, grupo i-butilsulfonilo, grupo butilsulfonilo terciario, grupo n-pentilsulfonilo, grupo i-pentilsulfonilo, grupo neopentilsulfonilo, grupo n-hexilsulfonilo, y grupo 1-metilpropilsulfonilo.

El "grupo metileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes" puede ser, por ejemplo, un grupo de cualquiera de las fórmulas:

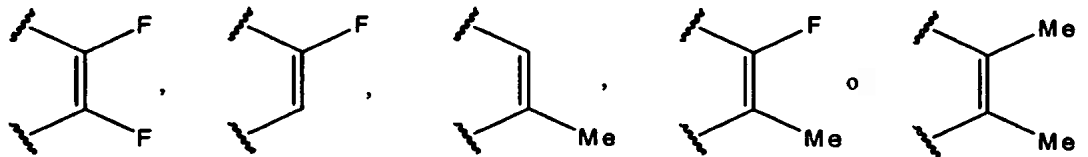
[Fórmula 3]



Además de lo anterior, el grupo puede ser otro grupo metileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes.

El “grupo vinileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes” puede ser, por ejemplo, un grupo de fórmula:

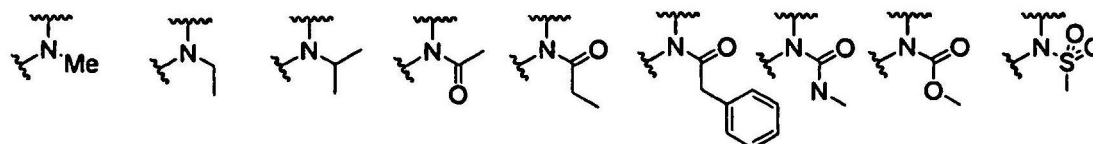
[Fórmula 4]



- 5 Además de lo anterior, el grupo puede ser otro grupo vinileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes.

El “grupo imino que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 de Sustituyentes” puede ser, por ejemplo, un grupo de fórmula:

[Fórmula 5]



10

15

Ejemplos preferibles del grupo “alquilo de C1-6 en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, grupo alcoxi de C1-6, y grupo cicloalcoxi de C3-8” en el Grupo A1 de Sustituyentes incluyen un grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo hidroximetilo, grupo cianometilo, grupo etilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo 3-hidroxil-n-propilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo i-pentilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 1-metil-2-etilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 2-metilpentilo, y grupo 3-metilpentilo.

20

25

Ejemplos del “grupo alcoxi de C1-6 en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8” incluyen un grupo metoxi, grupo trifluorometoxi, grupo hidroximetoxi, grupo cianometoxi, grupo etoxi, grupo 2-hidroxietoxi, grupo n-propoxi, grupo i-propoxi, grupo 3-hidroxil-n-propoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentoxi, grupo i-pentoxi, grupo neopentoxi, grupo n-hexoxi, grupo 1-metilpropoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 1-etilpropoxi, grupo 1-metil-2-etilpropoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1-metilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 2-metilpentoxi, y grupo 3-metilpentoxi.

30

35

El “grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6 en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno” se refiere a un grupo en el que uno o dos átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o dos grupos alquilo de C1-6 que pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metilamino, grupo trifluorometilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino, grupo dietilamino, grupo n-propilamino, grupo i-propilamino, grupo 3-hidroxil-n-propilamino, grupo terc-butilamino, grupo n-pentilamino, grupo i-pentilamino, grupo neopentilamino, grupo n-hexilamino, grupo 1-metilpropilamino, grupo 1,2-dimetilpropilamino, grupo 1-etilpropilamino, grupo 1-metil-2-etilpropilamino, grupo 1-etil-2-metilpropilamino, grupo 1,1,2-trimetilpropilamino, grupo 1-metilbutilamino, grupo 2,2-dimetilbutilamino, grupo 2-etilbutilamino, grupo 2-metilpentilamino, grupo difluorometilamino, grupo fluorometilamino, grupo 2,2,2-trifluoroetilamino, grupo 2,2-difluoroetilamino y grupo 3-metilpentilamino.

40

El “grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6 en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno” se refiere a un grupo carbamoilo en el que uno o dos átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o dos grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metilcarbamoilo, grupo dimetilcarbamoilo, grupo etilcarbamoilo, grupo dietilcarbamoilo, grupo n-propilcarbamoilo, grupo trifluorometilcarbamoilo, y grupo di-n-propilcarbamoilo.

45

Ejemplos preferibles del “grupo alcoxi C1-6-carbonilo en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8” incluyen un grupo metoxycarbonilo, grupo trifluorometoxycarbonilo, grupo hidroximetoxycarbonilo, grupo cianometoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo 2-

hidroxietoxicarbonilo, grupo n-propoxicarbonilo, grupo i-propoxicarbonilo, grupo 3-hidroxi-n-propoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo n-pentoxicarbonilo, grupo i-pentoxicarbonilo, grupo neopentoxicarbonilo, grupo n-hexoxicarbonilo, grupo 1-metilpropoxicarbonilo, grupo 1,2-dimetilpropoxicarbonilo, grupo 1-etilpropoxicarbonilo, grupo 1-metil-2-etilpropoxicarbonilo, grupo 1-etil-2-metilpropoxicarbonilo, grupo 1,1,2-trimetilpropoxicarbonilo, grupo 1-metilbutoxicarbonilo, grupo 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, grupo 2-etilbutoxicarbonilo, grupo 2-metilpentoxicarbonilo, y grupo 3-metilpentoxicarbonilo.

El "grupo alquil C1-6-sulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado tales como un grupo metanosulfonilo, grupo etilmetilsulfonilo, grupo n-propilsulfonilo, grupo i-propilsulfonilo, grupo n-butilsulfonilo, grupo i-butilsulfonilo, grupo terc-butilsulfonilo, grupo n-pentilsulfonilo, grupo i-pentilsulfonilo, grupo neopentilsulfonilo, grupo n-hexilsulfonilo, grupo 1-metilpropilsulfonilo, etc.

En la presente memoria descriptiva, no hay limitaciones específicas a la "sal farmacológicamente aceptable" en tanto que sea una sal farmacológicamente aceptable formada con un compuesto de la fórmula general (I) o (II) que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad provocada por Aβ. Los ejemplos específicos preferibles de la sal incluyen haluros de hidrógeno (tales como hidrofluoruros, hidrocioruros, hidrobromuros, e hidroyoduros), sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, y bicarbonatos), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos, y citratos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, y canfosulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio), y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

A continuación se describirá el compuesto de fórmula (I) o (II) de la presente invención.

En el compuesto de fórmula (I) o (II) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

Ar₁ es preferiblemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes,

Ar₁ es más preferiblemente un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

Ar₁ es muy preferiblemente un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o átomos de cloro.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo, R¹ y R² son preferiblemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo cicloalquilo de C3-8; un grupo cicloalcoxi de C3-8; un grupo alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, grupo alcoxi de C1-6, y grupo cicloalcoxi de C3-8; un grupo alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8; un grupo amino, en el que el grupo amino puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6 que están apropiadamente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno; un grupo carbamoilo, en el que el grupo carbamoilo puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6 que están apropiadamente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno; un grupo carboxilo; o un grupo alcoxi C1-6-carbonilo, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo, más preferiblemente, R¹ y R² son iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-6, un átomo de halógeno, o grupo hidroxilo.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

Z₁ es preferiblemente un grupo metileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, y

Z₁ es más preferiblemente un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, grupo hidroxilo, y átomo de halógeno.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

preferiblemente, Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, grupo hidroxilo, y átomo de halógeno; y p, q, y r representan cada uno 1.

En el compuesto de la fórmula (I), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

preferiblemente, Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, grupo hidroxilo, y átomo de halógeno; p y q representan cada uno 1; y r representa 0.

- 5 En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,
preferiblemente, Z₁ representa un átomo de oxígeno; y p, q, y r representan cada uno 1.

En el compuesto de la fórmula (I), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

- 10 preferiblemente, Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, átomo de halógeno, y grupo hidroxilo; p representa 1; y q y r representan cada uno 0.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

preferiblemente, Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, átomo de halógeno, y grupo hidroxilo; p y r representan cada uno 1; y q representa 0.

- 15 En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,
preferiblemente, Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, átomo de halógeno, y grupo hidroxilo; p representa 1; q representa 2; y r representa 0.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

- 20 preferiblemente, Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo C1-6, átomo de halógeno, y grupo hidroxilo; p y r representan cada uno 1; y q representa 2.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

- 25 preferiblemente, Z₁ representa un grupo vinileno, en el que el grupo vinileno puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6 o átomos de halógeno; p representa 0; y q y r representan cada uno 1.

En el compuesto de la fórmula (I) o (II), o sal farmacológicamente aceptable del mismo,

preferiblemente, Z₁ representa un grupo vinileno, en el que el grupo vinileno puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6 o átomo de halógenos; p y q representan cada uno 1; y r representa 0.

- 30 En particular, es particularmente adecuado un compuesto seleccionado del siguiente grupo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, por ejemplo, y es útil como un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad tal como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down, o amiloidosis.

1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,

2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,

3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,

- 35 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,

5) (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,

6) (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,

7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

- 40 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

- 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 5 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 10 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 15 21) (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 20 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-3-ona,
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-3-ona,
- 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 25 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona,
- 30 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 35) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoato de metilo,
- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 35 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 38) Ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoico,
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 40) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida,
- 40 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-octahidroquinolizin-4-ona,
- 5 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-octahidroquinolizin-4-ona,
- 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 10 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 15 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)benciliden]-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 20 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrololo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 25 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 30 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 35 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 40 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,

- 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-metoxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 5 74) (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 10 76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 15 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 20 81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 25 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 30 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 35 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona,
- 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 40 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 45 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

96) (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

97) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

5 98) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

99) (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

10 100) (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

101) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

102) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

15 103) (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

104) (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

20 105) (4S,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

106) (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a] pirazin-6-ona,

107) (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

25 108) (4S,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

109) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

30 110) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

111) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

112) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

35 113) (4R*,9aS*)-2-acetil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

114) (9R*,9aS*)-2-metanosulfonil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona, y

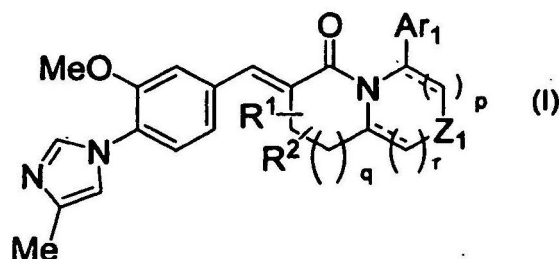
40 115) Dimetilamida del ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxílico;

Las realizaciones preferibles del compuesto de la fórmula general (I) son como se describen anteriormente. El ingrediente farmacéuticamente activo de la presente invención no está limitado a compuestos específicamente descritos en la presente memoria descriptiva, y cualquier realización se puede seleccionar arbitrariamente dentro de la definición del compuesto de la fórmula general (I).

45 Ahora se describirán a continuación métodos para preparar el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

El compuesto representado mediante la fórmula general (I):

[Fórmula 6]

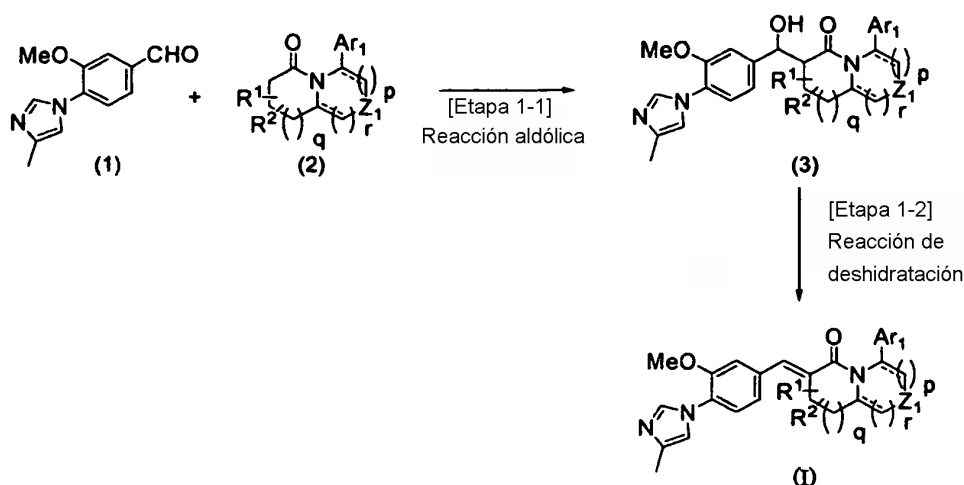


en la que --- representa un enlace sencillo o un enlace doble; y Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , y r son como se definen anteriormente, se sintetiza según un método tal como el siguiente Método de Preparación General 1 a Método de Preparación General 4, por ejemplo. Es obvio que, a fin de preparar convenientemente el compuesto de la presente invención, el método comprende una etapa de reacción de protección y una etapa de reacción de desprotección apropiadamente, usando un grupo protector conocido por una persona experta en la técnica que se selecciona adecuadamente para cada etapa (véase T. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1981).

Método de Preparación General 1

A continuación se describirá el Método de Preparación General 1 usado típicamente para el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

[Fórmula 7]



En la fórmula, --- representa un enlace sencillo o un enlace doble; y Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , y r son como se definen anteriormente.

El Método de Producción General 1 anterior es un ejemplo de un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I), que comprende convertir un compuesto aldehídico (1) y un compuesto lactámico (2) en un aducto aldólico (3) mediante reacción aldólica en la Etapa 1-1, y después deshidratar el aducto.

Preparación del compuesto de fórmula general (I)

El compuesto de la fórmula general (I) se puede preparar a partir de un aducto aldólico (3) según la Etapa 1-2. Específicamente, la reacción de deshidratación en la Etapa 1-2 varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 194-226, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del método incluyen i) un método para tratar un aducto aldólico (3) con preferiblemente 0,1 a 100,0 equivalentes de un ácido, por ejemplo (véase Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 194-196, por ejemplo); y ii) un método para convertir un grupo alcohólico de un aducto aldólico (3) en un grupo saliente tal como un grupo acetilo, grupo carboxilato, grupo sulfonato, o átomo de halógeno, y después tratar el aducto con preferiblemente 1,0 a 10,0 equivalentes de una base, por ejemplo (véase Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic

Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 198-205, por ejemplo).

En el método i), el ácido, el disolvente y las condiciones de temperatura usados varían según el material de partida, y no están específicamente limitados. Los ejemplos preferibles del ácido usado incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogenosulfuro de potasio, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, un complejo de trifluoruro de boro-éter, cloruro de tionilo, y óxido de aluminio. El método se puede llevar a cabo sin disolvente, o con un disolvente o una mezcla de los mismos que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes no polares tales como tolueno y benceno; disolventes polares tales como acetona, dimetilsulfóxido, y hexametilsfosforamida; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Además, una combinación de un ácido con una base orgánica tal como piridina puede mejorar preferiblemente la velocidad de reacción y el rendimiento de la reacción en algunos casos, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 200°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles del grupo saliente en el método ii) incluyen un grupo acetilo, grupo metanosulfonato, grupo p-toluenosulfonato, átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de yodo. El método de conversión en tal grupo saliente varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica como tal método de conversión. Preferiblemente, se pueden usar 1,0 a 10,0 equivalentes de un agente acetilante tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético; un agente sulfonante tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo; o un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, por ejemplo, preferiblemente en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno o cloroformo; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano o etilenglicol dimetil éter; o un disolvente mixto de los mismos, por ejemplo. El producto diana se puede obtener eficientemente cuando se usa una base tal como preferiblemente piridina o trietilamina en una cantidad de preferiblemente 1,0 a 10,0 equivalentes, por ejemplo, o como un disolvente de reacción en esta etapa. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización. En la reacción saliente como la segunda etapa, preferiblemente se usa como base 1,0 a 10,0 equivalentes de una base orgánica tal como diazabicycloundeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina o trietilamina; una sal de amonio cuaternario tal como hidróxido de tetrabutilamonio; una sal de metal alcalino tal como metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio o carbonato de potasio; o un reactivo de metal orgánico tal como diisopropilamido de litio, por ejemplo, preferiblemente en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno o cloroformo; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido; un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano o etilenglicol dimetil éter; o un disolvente mixto de los mismos, por ejemplo. También se puede usar como disolvente una base orgánica tal como piridina. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

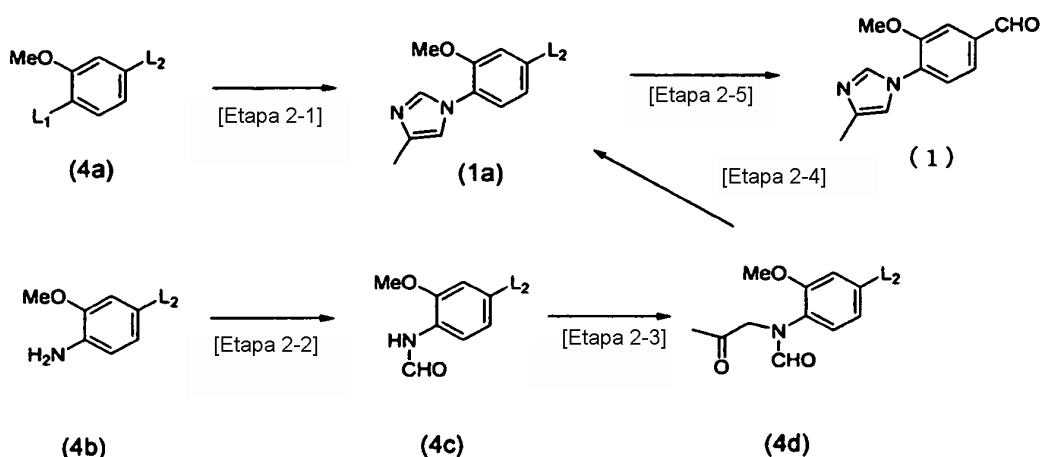
Preparación del aducto aldólico (3)

El aducto aldólico (3) se puede preparar a partir de un compuesto aldehídico (1) y 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto lactámico (2) con respecto al compuesto aldehídico (1) según la Etapa 1-1, por ejemplo. Específicamente, la reacción aldólica en la Etapa 1-1 varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julio de 1992, p. 94-100, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del método incluyen i) un método para convertir un compuesto lactámico (2) en un enolato de metal alcalino mediante preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base, por ejemplo (preferiblemente diisopropilamido de litio, butil-litio, amido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio, por ejemplo) y hacer reaccionar el enolato con un compuesto aldehídico (1) (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julio de 1992, p. 97-98, por ejemplo); y ii) un método para convertir un compuesto lactámico (2) en un enolato de metal alcalino mediante

preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base, por ejemplo (preferiblemente diisopropilamido de litio, butil-litio, amido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio, por ejemplo), haciendo reaccionar el enolato con un reactivo de haluro de silicio (preferiblemente trimetilclorosilano o terc-butildimetilclorosilano, por ejemplo) para preparar primero silil enol éter, y hacer reaccionar el éter con un compuesto aldehídico (1) en presencia de preferiblemente 0,05 a 5,0 equivalentes de un ácido de Lewis, por ejemplo (preferiblemente tetracloruro de titanio o trifluoruro de boro, por ejemplo) (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julio de 1992, p.96-97, por ejemplo). El disolvente y la temperatura de la reacción usados varían según el material de partida, y no están específicamente limitados. Como disolvente que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, se puede usar preferiblemente un disolvente de tipo éter tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, o éter dietílico; un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; o un disolvente mixto de los mismos, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a la temperatura ambiente, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 0,5 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Preparación del compuesto aldehídico (1)

[Fórmula 8]



En la fórmula, L1 representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo triflato, un grupo trialquilestaño, un grupo ácido borónico, un grupo boronato, o similar; y L2 representa un grupo éster alquílico tal como un grupo éster metílico, un grupo aldehído, un grupo ciano, o similar.

Preparación del compuesto aldehídico (1)

El compuesto aldehídico (1) se puede preparar a partir de un compuesto (1a) como material de partida según la Etapa 2-5. Específicamente, la Etapa 2-5 varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, i) cuando L2 es un grupo éster alquílico, se puede usar una reacción de reducción descrita en muchos documentos conocidos (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto aldehídico (1) deseado se puede obtener mediante un método de reducción usando 1,0 a 10,0 equivalentes de un hidruro de metal tal como hidruro de diisobutilaluminio, por ejemplo. Más preferiblemente, el compuesto aldehídico (1) deseado se puede obtener eficientemente mediante un método de reducción usando 1,0 a 10,0 equivalentes de un complejo de hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, con respecto a un compuesto de fórmula (1a) en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una amina con respecto a un agente de reducción, por ejemplo (véase T. Abe et al., "Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 2701-2710, por ejemplo). Por ejemplo, ii) cuando L2 es un grupo ciano, se puede usar una reacción de reducción descrita en muchos documentos conocidos (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto aldehídico deseado (1) se puede obtener mediante un método de reducción usando 1,0 a 10,0 equivalentes de un hidruro de metal tal como hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio o hidruro de diisobutilaluminio, por ejemplo (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 231, por

ejemplo). Como alternativa, por ejemplo, iii) el compuesto aldehídico deseado (1) se puede obtener eficientemente reduciendo un compuesto (1a) a un compuesto alcohólico usando una técnica conocida por una persona experta en la técnica, (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por ejemplo), y oxidando después el compuesto alcohólico hasta un compuesto aldehídico (1) (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Octubre 1991, p. 1-550, por ejemplo).

La base usada en la reacción de reducción varía según el material de partida, y no está específicamente limitada. Como base, se puede usar una amina secundaria. Preferiblemente, el compuesto aldehídico (1) deseado se puede obtener eficientemente cuando se usa 1,0 a 10,0 equivalentes de una alquilamina secundaria lineal o cíclica tal como dietilamina o pirrolidina con respecto a un agente de reducción, por ejemplo. El disolvente usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Como disolvente que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, se puede usar preferiblemente un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o éter dietílico; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; o un disolvente mixto de los mismos, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a la temperatura ambiente, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

El agente oxidante, el disolvente, y la temperatura de la reacción usados en la reacción de oxidación varían según el material de partida, y no están específicamente limitados. Los ejemplos preferibles del agente oxidante incluyen agentes oxidantes de ácido crómico, tales como óxido de cromo y ácido dicrómico; dióxido de manganeso activo; dimetilsulfóxido; agentes oxidantes de ácido peryódico tales como peryodinano de Dess-Martin; y una mezcla de un N-óxido de amina orgánica tal como N-óxido de 4-metilmorfolina con perrutenato de tetrapropilamonio (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 21, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1991, p. 2-23, por ejemplo). Preferiblemente se usa 1,0 a 50,0 equivalentes del agente oxidante con respecto al compuesto, por ejemplo. Como disolvente que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, se puede usar preferiblemente un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o éter dietílico; un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; o un disolvente mixto de los mismos, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Preparación del compuesto (1a)

El compuesto (1a) se puede preparar a partir de i) un compuesto (4a) como material de partida según la Etapa 2-1, por ejemplo. Como alternativa, el compuesto (1a) se puede preparar a partir de ii) un compuesto (4d) como material de partida según la Etapa 2-4.

En el método i), la Etapa 2-1 varía según el material de partida, y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, un compuesto (4a) y 4-metilimidazol se someten preferiblemente a reacción de acoplamiento en condiciones neutras o básicas (véase D. D. Davey et al., "J. Med. Chem.", 1991, vol. 39, p. 2671-2677). Específicamente, se usa preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes del compuesto (4a) con respecto a 4-metilimidazol, por ejemplo. Preferiblemente, la reacción puede transcurrir eficientemente en algunos casos cuando se usa 1,0 a 5,0 equivalentes de una base, por ejemplo. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de bario, y bases orgánicas tales como piridina. El disolvente usado en esta reacción varía según el material de partida, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado.

Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, y acetonitrilo. También se puede usar una base orgánica como disolvente. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente 50°C a 200°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

En el método ii), la Etapa 2-4 varía según el material de partida, y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica (véase Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986, vol. 34, p. 3111, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto deseado (1a) se puede obtener calentando un compuesto (4d) y 1,0 a 100,0 equivalentes de amoníaco o una sal de amonio con respecto al compuesto (4d), por ejemplo. El disolvente y la temperatura de la reacción usados varían según el material de partida, y no están específicamente limitados. Como disolvente que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, se puede usar preferiblemente un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o éter dietílico; un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo; un disolvente alcohólico tal como etanol o metanol; un disolvente polar tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un disolvente no polar tal como tolueno; un ácido orgánico tal como ácido acético; o un disolvente mixto de los mismos, por ejemplo. Más preferiblemente, el compuesto (1a) se puede obtener eficientemente mediante usando 5,0 a 20,0 equivalentes de acetato de amonio en un disolvente de ácido acético, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 200°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Preparación del compuesto (4a)

El compuesto (4a) está comercialmente disponible o se puede obtener mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica. Si no está comercialmente disponible, el compuesto preferible (4a), en el que L₁ representa un átomo de flúor, átomo de cloro, o átomo de bromo, se puede obtener oxidando un compuesto metílico o compuesto alcohólico correspondiente mediante una reacción de oxidación conocida por una persona experta en la técnica; reduciendo un compuesto de éster correspondiente mediante una reacción de reducción conocida, o metilando un compuesto fenólico correspondiente.

Preparación del compuesto (4d)

El compuesto (4d) se puede preparar a partir de un compuesto (4c) como material de partida según la Etapa 2-3, por ejemplo. Específicamente, la Etapa 2-3 varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica (véase Helvetica Chimica Acta, 1998, vol. 81, p. 1038). Preferiblemente, el compuesto (4d) se puede obtener agitando un compuesto (4c) y 1,0 a 10,0 equivalentes de acetona 2-halogenada (preferiblemente 2-cloroacetona, 2-bromoacetona, o 2-yodoacetona, por ejemplo) con respecto al compuesto (4c) en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (4c), por ejemplo. Los ejemplos preferibles de la base usada incluyen hidruros de metales alcalinos (preferiblemente hidruro de sodio e hidruro de litio, por ejemplo), sales de metales alcalinos (preferiblemente carbonato de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de cesio, por ejemplo), y alcóxidos de metales (preferiblemente metóxido de sodio y terc-butil-potasio, por ejemplo). El disolvente y la temperatura de la reacción usados varían según el material de partida, y no están específicamente limitados. Como disolvente que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, se puede usar preferiblemente un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o éter dietílico; un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo; un disolvente polar tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; o una mezcla de los mismos, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 200°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Preparación del compuesto (4c)

El compuesto (4c) se puede preparar a partir de un compuesto (4b) como material de partida según la Etapa 2-2, por ejemplo. Específicamente, el compuesto de formilamida (4c) deseado se puede obtener preferiblemente mediante un método de calentamiento a reflujo un compuesto (4b) en 10,0 a 100,0 equivalentes de ácido fórmico con respecto al compuesto (4b), o mediante un método de uso de ácido fórmico y un agente de condensación con deshidratación (un anhídrido de ácido o dicitlohexilcarbodiimida, por ejemplo) para un compuesto (4b), por ejemplo. Preferiblemente, el compuesto (4c) se puede obtener eficientemente usando 1 a 20 equivalentes de ácido fórmico con respecto al compuesto (4b) y 1 a 3 equivalentes de un agente de condensación con deshidratación con respecto al compuesto (4b), por ejemplo. El disolvente usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Como disolvente que no inhibe la reacción y permite que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, se puede usar preferiblemente un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o éter dietílico; un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo; un disolvente polar

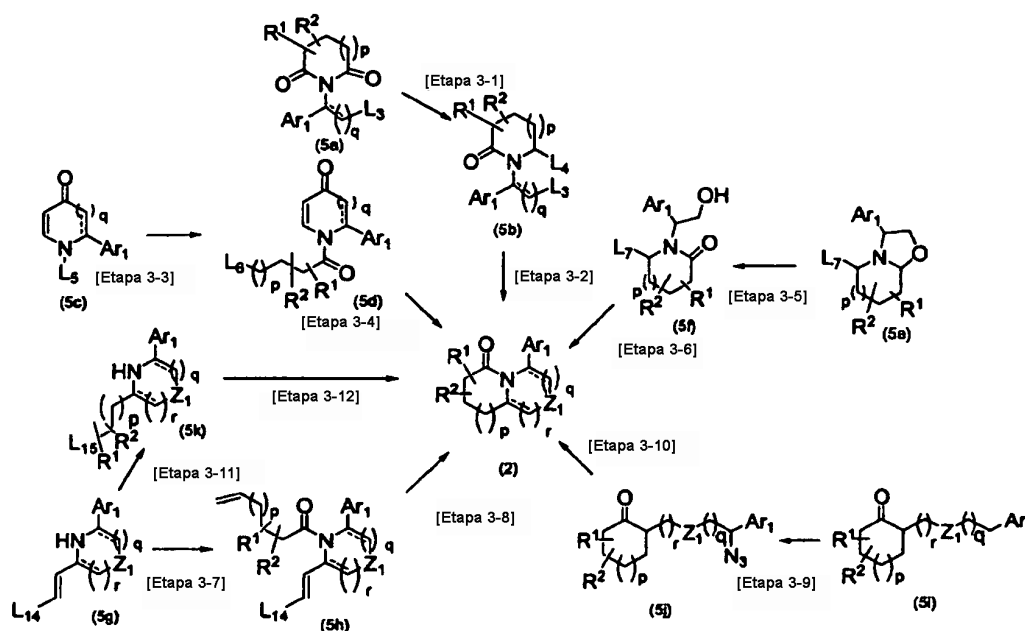
tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un disolvente no polar tal como tolueno o benceno; o una mezcla de los mismos, por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Preparación del compuesto (4b)

El compuesto (4b) está comercialmente disponible o se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Si no está comercialmente disponible, el compuesto (4b) se puede preparar metilando un correspondiente compuesto nitrofenólico mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y reduciendo después el compuesto nitroanisólico.

Preparación del compuesto lactámico (2)

[Fórmula 9]



En la fórmula, — representa un enlace sencillo o un enlace doble; Ar₁, Z₁, R¹, R², p, q, y r son como se define anteriormente; L₃ representa un grupo éster alquílico tal como un grupo éster metílico o un grupo éster etílico, o un grupo alquilcetona, un grupo arilcetona, o un grupo aralquilcetona, tal como un grupo acetilo, grupo benzoilo, o grupo aril metil cetona; L₄ representa un grupo alcoxi tal como un grupo metoxi o grupo etoxi; L₅ representa un grupo protector de carbamato, tal como un grupo carbamato de metilo, grupo carbamato de bencilo, o grupo carbamato de terc-butilo, o un grupo protector de amida tal como un grupo acetilo; L₆ representa un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo o átomo de yodo; L₇ representa un grupo nitrilo, un grupo éster alquílico tal como un grupo éster metílico, o un grupo alquilcetona tal como un grupo acetilo; L₁₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo tal como a grupo metilo o un grupo etilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo sustituyente A1 anterior, un grupo éster tal como un grupo éster metílico o un grupo éster etílico, un grupo fosfato tal como fosfato de dimetilo o fosfato de dietilo, un grupo alquilsulfonilo tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo tal como un grupo fenilsulfonilo, o similar; y L₁₅ representa un grupo alquilcetona tal como un grupo acetilo, un grupo arilcetona tal como a grupo benzoilo, un grupo formilo, un grupo éster alquílico tal como un grupo éster metílico o un grupo éster etílico, o un grupo éster arílico tal como un grupo éster fenílico.

La fórmula de reacción anterior muestra un ejemplo de un método para preparar el compuesto lactámico (2). Específicamente, la fórmula muestra (i) un método para preparar el compuesto lactámico (2), que comprende convertir un compuesto imídico (5a) como material de partida que está comercialmente disponible o se prepara usando un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase Tetrahedron: Asymmetry, 1998, vol. 9, p. 4361, por ejemplo) en un compuesto alcoxilactámico (5b) según la Etapa 3-1, y después llevar a cabo de forma continua una reacción de prolongación de carbono y una reacción de ciclación en la Etapa 3-2; (ii) un método para preparar el compuesto lactámico (2) que comprende convertir un compuesto de 4-piridona (5c) como material de partida, que está comercialmente disponible o se prepara usando un método conocido por una persona experta en la técnica (véase Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549, por ejemplo) en un compuesto acilado (5d) según la

Etapa 3-3, y después llevar a cabo la reacción de ciclación en la Etapa 3-4; (iii) un método para preparar el compuesto lactámico (2) que comprende convertir un compuesto de oxazolidina (5e) como material de partida que está comercialmente disponible o se prepara usando un método conocido por una persona experta en la técnica (véase *European Journal of Organic Chemistry*, 2004, vol. 23, p. 4823, por ejemplo) en un compuesto de alcohol de amida (5f) según la Etapa 3-5, y después llevar a cabo la reacción de ciclación en la Etapa 3-6; (iv) un método para preparar el compuesto lactámico (2) que comprende convertir un compuesto de amina cíclica sustituida con un grupo vinilo (5g) como material de partida que está comercialmente disponible o se prepara usando un método conocido por una persona experta en la técnica (véase *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, p. 5421, y *Tetrahedron Letters*, 2004, vol. 45, p. 4895, por ejemplo) en un compuesto acilado (5h) según la Etapa 3-7, y después llevar a cabo la reacción de ciclación en la Etapa 3-8; (v) un método para preparar el compuesto lactámico (2) que comprende convertir un compuesto de cicloalquilcetona (5i) como material de partida, que está comercialmente disponible o se prepara usando un método conocido por una persona experta en la técnica (véase *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, vol. 66, p. 886, por ejemplo) en un compuesto de azida (5j) según la Etapa 3-9, y después llevar a cabo la reacción de ciclación en la Etapa 3-10; o (vi) un método para preparar el compuesto lactámico (2), que comprende convertir un compuesto de amina cíclica sustituida con un grupo vinilo (5g) como material de partida en un compuesto (5k) según la Etapa 3-11, y después llevar a cabo la reacción de ciclación en la Etapa 3-12.

Conversión del compuesto de imida (5a) en el compuesto alcoxilactámico (5b)

La reducción parcial de un grupo imida en la Etapa 3-1 varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Preferiblemente, el compuesto alcoxilactámico deseado (5b) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto imídico (5a) con 1,0 a 5,0 equivalentes de borohidruro de sodio con respecto al compuesto imídico (5a) en un disolvente alcohólico tal como metanol (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 207-237, por ejemplo) o haciendo reaccionar un compuesto imídico (5a) con 1,0 a 5,0 equivalentes de borano con respecto al compuesto imídico (5a), en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 237-248, por ejemplo); y después llevando a cabo la reacción en un disolvente alcohólico, tal como metanol, en presencia de 0,1 a 10,0 equivalentes de un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico con respecto al compuesto imídico (5a), por ejemplo. Como alternativa, el compuesto alcoxilactámico (5b) deseado se puede obtener preferiblemente en una etapa agitando un compuesto imídico (5a) y 1,0 a 5,0 equivalentes de borohidruro de sodio con respecto al compuesto imídico (5a) en un disolvente alcohólico tal como metanol en presencia de 0,1 a 5,0 equivalentes de un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico con respecto al compuesto imídico (5a), por ejemplo (véase *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, vol. 9, p. 4361, por ejemplo). La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Conversión del compuesto alcoxilactámico (5b) en un compuesto lactámico (2)

En la Etapa 3-2, el compuesto lactámico (2) deseado se puede obtener haciendo reaccionar L₃ del compuesto alcoxilactámico (5b) con un reactivo de Wittig (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 254-262, por ejemplo), un reactivo de Grignard (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 59-72, por ejemplo), o un reactivo de alquil-litio (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 9-51, por ejemplo) para obtener un derivado olefínico a partir de eso, y haciendo reaccionar después el derivado con un ácido, tal como ácido clorhídrico. Preferiblemente, el compuesto lactámico (2) deseado se puede obtener con rendimiento elevado agitando el compuesto alcoxilactámico (5b) y 1,0 a 10,0 equivalentes de un reactivo Grignard, tal como cloruro de trimetilsililmetilmagnesio, con respecto al compuesto alcoxilactámico (5b), en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de cloruro de cerio con respecto al compuesto alcoxilactámico (5b); y haciendo reaccionar después la disolución con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, por ejemplo (véase *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, vol. 9, p. 4361, por ejemplo). La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Conversión del compuesto de 4-piridona (5c) en un compuesto acilado (5d)

La Etapa 3-3 consiste en una reacción de desprotección de un resto amínico, y la reacción de amidación subsiguiente. Como reacción de desprotección de un compuesto (5c), se puede usar una reacción de desprotección descrita en muchos documentos conocidos (véase T.W. Green, "Protective Groups en Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, por ejemplo). En esta reacción, el compuesto amínico se puede obtener a partir de un compuesto de carbamato correspondiente (preferiblemente un compuesto de carbamato de terc-butilo, un compuesto de carbamato de bencilo, o un compuesto de carbamato de 9-fluorenilmetilo, por ejemplo), o a partir de un compuesto amídico correspondiente (preferiblemente un compuesto de formamida, un compuesto de acetamida, un compuesto de trifluoroacetamida, por ejemplo). Esta reacción de desprotección varía según el material de partida, y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción, se puede usar un método conocido. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización. La reacción de amidación varía según el material de partida, y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses en Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1978, p. 1136-1162, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del método incluyen i) un método que hace reaccionar el compuesto amínico con 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de haluro de ácido con respecto al compuesto amínico (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses en Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1978, p. 1142-1145, por ejemplo); y ii) un método que hace reaccionar el compuesto amínico con 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de ácido carboxílico con respecto al compuesto amínico usando 1,0 a 5,0 equivalentes de un agente de condensación con respecto al compuesto amínico (véase "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., septiembre de 1990, p. 27-52, por ejemplo).

En el método i), la base usada varía según el material de partida, y no está específicamente limitada. La base es preferiblemente 1,0 a 100,0 equivalentes de piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, lutidina, quinolina, o isoquinolina, con respecto al compuesto amínico, por ejemplo. El disolvente usado no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Como disolvente, se puede usar una base. Como alternativa, es posible usar un sistema de reparto de dos capas que consiste en una base que es una disolución alcalina, preferiblemente una disolución de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo, y un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

[0062] En el método ii), el agente de condensación usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Por ejemplo, se puede usar apropiadamente 1,0 a 2,0 equivalentes de 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cianofosfonato de dietilo, o cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, con respecto al ácido carboxílico usado. Preferiblemente, se puede añadir 1,0 a 2,0 equivalentes de N-hidroxisuccinimida o N-hidroxibenzotriazol con respecto al compuesto de ácido carboxílico usado a fin de que la reacción transcurra eficientemente, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida, y el agente de condensación usado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente que se puede usar incluyen disolventes halogenados tales como cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, y disolventes polares tales como tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Conversión del compuesto acilado (5d) en el compuesto lactámico (2)

La Etapa 3-4 es una reacción de ciclación a través de la formación de radicales. Específicamente, por ejemplo, el compuesto lactámico deseado (2) se puede obtener preferiblemente con rendimiento elevado haciendo reaccionar el compuesto (5d) con preferiblemente 1,0 a 2,0 equivalentes de un reactivo de alquilestaño, tal como tributilestaño, con respecto al compuesto (5d), por ejemplo, en un disolvente no polar tal como tolueno, en presencia de

preferiblemente 0,1 a 1,0 equivalentes de un iniciador de radicales, tal como 2,2-azobis(isobutironitrilo), con respecto al compuesto (5d), por ejemplo. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente 50°C a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización. Tras la ciclación, Z₁ se puede convertir de diversas maneras usando como armazón un grupo cetónico mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, tal como una reacción de reducción (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por ejemplo), una reacción de adición (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 9-72, por ejemplo), o una reacción de deshidratación con adición (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 57-85, por ejemplo).

Conversión del compuesto oxazolidínico (5e) en compuesto de alcohol de amida (5f)

La Etapa 3-5 es la reacción de escisión oxidativa de un anillo de oxazolidina que obtiene un compuesto de alcohol de amida (5f) a partir de un compuesto (5e). Específicamente, el compuesto de alcohol amídico deseado (5f) se puede obtener preferiblemente con rendimiento elevado haciendo reaccionar un compuesto (5e) con 2,0 a 10,0 equivalentes de permanganato de potasio, con respecto al compuesto (5e), en un disolvente acuoso tal como una mezcla de agua con acetona, por ejemplo (véase European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol. 23, p. 4823, por ejemplo), o el compuesto (5f) se puede obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto (5e) con 1,0 a 10,0 equivalentes de bromo, con respecto al compuesto (5e), en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, por ejemplo (véase Synlett, 1994, vol. 2, p. 143, por ejemplo). El disolvente usado en esta etapa varía según el material de partida y el agente oxidante usado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Conversión de un compuesto de alcohol amídico (5f) en el compuesto lactámico (2)

La Etapa 3-6 consiste en la conversión de L₇ del compuesto de alcohol amídico (5f) en un alcohol o amina, y la reacción de ciclación subsiguiente. Específicamente, la conversión de L₇ del compuesto de alcohol amídico (5f) en un alcohol varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julio de 1992, p. 1-30, por ejemplo). La conversión de L₇ del compuesto de alcohol amídico (5f) en una amina varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julio de 1992, p. 279-318, por ejemplo). La reacción de ciclación del compuesto alcohólico o del compuesto amínico varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Journal of Fluorine Chemistry, 1997, vol. 2, p. 119, o Scientia Pharmaceutica, 1996, vol. 64, p. 3, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto lactámico (2) se puede obtener con rendimiento elevado calentando el compuesto alcohólico en un disolvente o sin disolvente en presencia de 0,1 a 10 equivalentes de un ácido orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido canfosulfónico o un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, con respecto al compuesto alcohólico, por ejemplo. La reacción de ciclación del compuesto amínico varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Petrochemia, 1990, vol. 30, p. 56; documento WO 2003/1076386; o Tetrahedron Letters, 1982, vol. 23, p. 229, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto lactámico (2) se puede obtener con rendimiento elevado agitando el compuesto amínico en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, tolueno, cloruro de metileno, o dimetilformamida, en presencia de 0,1 a 1,0 equivalentes de un metal orgánico, tal como tetraaquatrifenilfosfina paladio o tris(trifenil)fosfina rutenio, con respecto al compuesto amínico, por ejemplo. Obviamente, el disolvente usado en esta etapa varía según el material de partida, y el reactivo usado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto

indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Conversión del compuesto de amina cíclica sustituida con un grupo vinilo (5g) en compuesto acilado (5h)

5 El compuesto acilado (5h) se puede preparar a partir de un compuesto de amina cíclica sustituida con un grupo vinilo (5g) como material de partida en la Etapa 3-7. Específicamente, la Etapa 3-7 se lleva a cabo mediante el mismo método como en Etapa 3-3.

Conversión de compuesto acilado (5h) en compuesto lactámico (2)

10 La Etapa 3-8 consiste en una reacción de metátesis de cierre de anillo, y la reacción de modificación del doble enlace subsiguiente. La reacción de metátesis de cierre de anillo varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol. 8, p. 499, o Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol. 39, p. 3012, por ejemplo). Preferiblemente, la reacción de modificación del doble enlace se puede llevar a cabo, por ejemplo, i) hidrogenación catalítica (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 251-266, por ejemplo); ii) hidroboración (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 83-134, por ejemplo); o iii) oxidación de un doble enlace carbono-carbono (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Octubre 1991, p. 237-267, por ejemplo).

25 La reacción de metátesis de cierre de anillo es preferiblemente un método que consiste en agitar el compuesto acilado (5h) en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico con respecto al compuesto acilado (5h), por ejemplo. Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; y disolventes mixtos de los mismos. El catalizador metálico usado varía según el material de partida, y el disolvente. Los ejemplos preferibles del catalizador metálico usado incluyen catalizadores de rutenio tales como dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)benciliden rutenio (IV), benciliden[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina) rutenio (IV), y [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(o-isopropoxifenilmetilideno)rutenio (IV); y catalizadores de molibdeno tales como 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno bifenmolibdeno (VI) y bis(hexafluoro-terc-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno molibdeno (VI). La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Conversión de compuesto de cicloalquilcetona (5i) en compuesto de azida (5j)

40 La Etapa 3-9 consiste en i) una reacción de halogenación en la posición α de un anillo aromático ($-\text{CH}_2-\text{Ar}_1$) y ii) una reacción de introducción de azida subsiguiente.

45 La reacción de halogenación i) varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p.422-458, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del método incluyen un método de agitación de un compuesto de cicloalquilcetona (5i) y 1,0 a 2,0 equivalentes de un agente halogenante con respecto al compuesto de cicloalquilcetona (5i) en un disolvente. Los ejemplos preferibles del agente halogenante usado incluyen N-bromosuccinimida y bromo. Además, la reacción se puede promover notablemente añadiendo preferiblemente 0,01 a 0,5 equivalentes de un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoilo o 2,2-azobisisobutironitrilo con respecto al compuesto de cicloalquilcetona (5i), por ejemplo, o añadiendo preferiblemente 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador ácido tal como ácido bromhídrico con respecto al compuesto de cicloalquilcetona (5i), por ejemplo. El disolvente usado varía según el material de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetracloruro de carbono y benceno. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

La reacción de azidación ii) varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julio de 1992, p. 415-420, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto halogenado y 1,0 a 5,0 equivalentes de un agente azidante con respecto al compuesto halogenado se agitan en un disolvente, por ejemplo. Los ejemplos preferibles del agente azidante usado incluyen azida de sodio y trimetilsililazida. Preferiblemente, la reacción se puede promover notablemente usando 0,1 a 5,0 equivalentes de una sal de amina cuaternaria tal como fluoruro de tetrabutilamonio con respecto al agente azidante usado, por ejemplo. El disolvente usado varía según el material de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes de tipo éter tal como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; disolventes no polares tales como benceno y tolueno; y disolventes polares tales como acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, y N-metilpirrolidina. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Conversión de compuesto de azida (5j) en compuesto lactámico (2)

La Etapa 3-10 es un método para preparar el compuesto lactámico (2), que comprende agitar un compuesto de azida (5j) en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de un ácido con respecto al compuesto de azida (5j) para provocar una reacción de transposición. Específicamente, esta etapa varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66, p. 886, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del ácido usado incluyen ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, y ácido clorhídrico. Aunque el ácido se puede usar como disolvente, esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente separado, desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; y disolventes no polares tales como benceno y tolueno. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a 50°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Conversión de compuesto de amina cíclica sustituida con grupo vinilo (5g) en compuesto (5k)

El compuesto (5k) se puede preparar a partir del compuesto de amina cíclica sustituida con grupo vinilo (5g) como material de partida en la Etapa 3-11. La Etapa 3-11 consiste en una reacción de reducción de doble enlace y la subsiguiente reacción de prolongación de carbonos.

Se puede usar un método descrito en muchos documentos conocidos para la reacción de reducción de doble enlace. Los ejemplos preferibles del método incluyen i) reacción de hidrogenación catalítica (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 251-266, por ejemplo); y ii) la reducción usando un metal y sal metálica (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 165-1856, por ejemplo).

Los ejemplos del método i) incluyen un método de agitación del compuesto (5g) junto con una fuente de hidrógeno en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico con respecto al compuesto (5g). El catalizador metálico usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del catalizador incluyen paladio sobre carbón, rodio sobre carbón, rutenio sobre carbón, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, y un catalizador de Wilkinson. La fuente de hidrógeno varía según el material de partida, y el catalizador metálico usado, y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de amonio, y ciclohexadieno. El disolvente usado varía según el material de partida y el catalizador metálico, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, etanol, acetato de etilo, tolueno, THF, 1,4-dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, agua, y una mezcla de los mismos. Se puede añadir apropiadamente un ácido orgánico, ácido inorgánico, o base orgánica a fin de que la reacción transcurra eficientemente. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la

reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

5 Los ejemplos del método ii) incluyen un método de agitación del compuesto (5g) en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de un metal o sal metálica con respecto al compuesto (5g). El metal o sal metálica usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del metal o sal metálica incluyen metales alcalinos tales como litio y sodio; metales alcalino-térreos tales como magnesio y calcio; y sus sales. El disolvente usado varía según el material de partida y el metal usado, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen amoniaco, metanol, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, agua, y una mezcla de los mismos. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78°C a 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

20 Se puede usar un método descrito en muchos documentos conocidos para la reacción de prolongación de carbono subsiguiente a la reducción del doble enlace. Los ejemplos preferibles del método incluyen i) reacción de Wittig, ii) reacción de Horner-Emmons, y iii) reacción de Peterson (véase Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 57-85, por ejemplo).

25 Los ejemplos preferibles de la reacción de Wittig incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto aldehídico derivado del compuesto (5 g) y 1,0 a 3,0 equivalentes de un reactivo de Wittig conocido, con respecto al compuesto aldehídico, en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto aldehídico. El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitada específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

45 Los ejemplos preferibles de la reacción de Horner-Emmons incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto aldehídico derivado del compuesto (5g) y 1,0 a 3,0 equivalentes de un reactivo de Horner-Emmons conocido, con respecto al compuesto aldehídico, en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto aldehídico. El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amido de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles de la reacción de Peterson incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto aldehídico derivado del compuesto (5g) y 1,0 a 3,0 equivalentes de un reactivo de Peterson conocido, con respecto al compuesto aldehídico, en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto aldehídico. El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amido de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

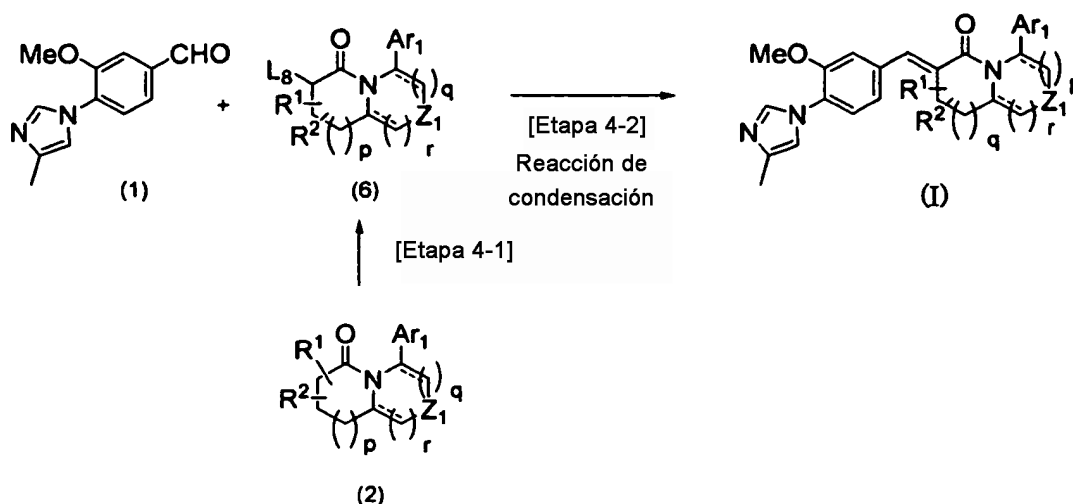
Conversión del compuesto (5k) en compuesto lactámico (2)

El compuesto lactámico (2) se puede preparar a partir del compuesto (5k) como material de partida mediante reacción de amidación intramolecular según la Etapa 3-12. Específicamente, la Etapa 3-12 se lleva a cabo mediante el mismo método como en Etapa 3-3.

Método General de Preparación 2

A continuación se describirá el método general de preparación 2 usado típicamente para el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

[Fórmula 10]



En la fórmula, — representa un enlace sencillo o un enlace doble; Ar₁, Z₁, R¹, R², p, q, y r son como se define anteriormente; y L₈ representa un grupo fosfito tal como un grupo dietilfosfonilo, una sal de fosfonio tal como bromuro de trifenilfosfonio, un grupo sililo tal como un grupo trimetilsililo, un grupo éster tal como un grupo éster metílico o un grupo éster etílico, o un grupo carboxilo.

El método general de preparación 2 anterior es un ejemplo de un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I), que comprende introducir un grupo saliente L₈ en un compuesto lactámico (2) según la Etapa 4-1, y después condensar el compuesto con un compuesto aldehídico (1) según la Etapa 4-2.

Preparación del compuesto de fórmula general (I)

La reacción de condensación de la Etapa 4-2 varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido descrito en muchos documentos. Los ejemplos preferibles del método incluyen la reacción de Wittig, la

reacción de Horner-Emmons, la reacción de Peterson (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 57-85, por ejemplo), y la reacción de Knoevenagel.

Los ejemplos preferibles de la reacción de Wittig incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto (6), en el que L_8 es una sal de fosfonio, preferiblemente 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto aldehídico (1) con respecto al compuesto (6), por ejemplo, y preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método de tratamiento en primer lugar de un compuesto (6) y una base para formar un iluro de fosfonio, y después añadir un compuesto aldehídico (1) al iluro; o un método de añadir una base en presencia de un compuesto (6) y un compuesto aldehídico (1). El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles de la reacción de Horner-Emmons incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto (6), en el que L_8 es un grupo fosfito, preferiblemente 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto aldehídico (1) con respecto al compuesto (6), por ejemplo, y preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método de tratamiento en primer lugar de un compuesto (6) y una base para formar un carbanión y añadir después un compuesto aldehídico (1) al carbanión; o un método de adición de una base en presencia de un compuesto (6) y un compuesto aldehídico (1). El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amiduro de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles de la reacción de Peterson incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto (6), en el que L_8 es un grupo sililo, preferiblemente 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto aldehídico (1) con respecto al compuesto (6), por ejemplo, y preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método de tratamiento en primer lugar de un compuesto (6) y una base para formar un carbanion y añadir después un compuesto aldehídico (1) al carbanión; o un método de adición de una base en presencia de un compuesto (6) y un compuesto aldehídico (1). El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos

tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amido de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles de la reacción de Knoevenagel incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto (6), en el que L_8 es un grupo éster o grupo carboxilo, preferiblemente 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto aldehídico (1) con respecto al compuesto (6), por ejemplo, y preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método de tratamiento en primer lugar de un compuesto (6) y una base para formar un carbanion y añadir después un compuesto aldehídico (1) al carbanion; o un método de adición de una base en presencia de un compuesto (6) y un compuesto aldehídico (1). El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butoxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amido de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

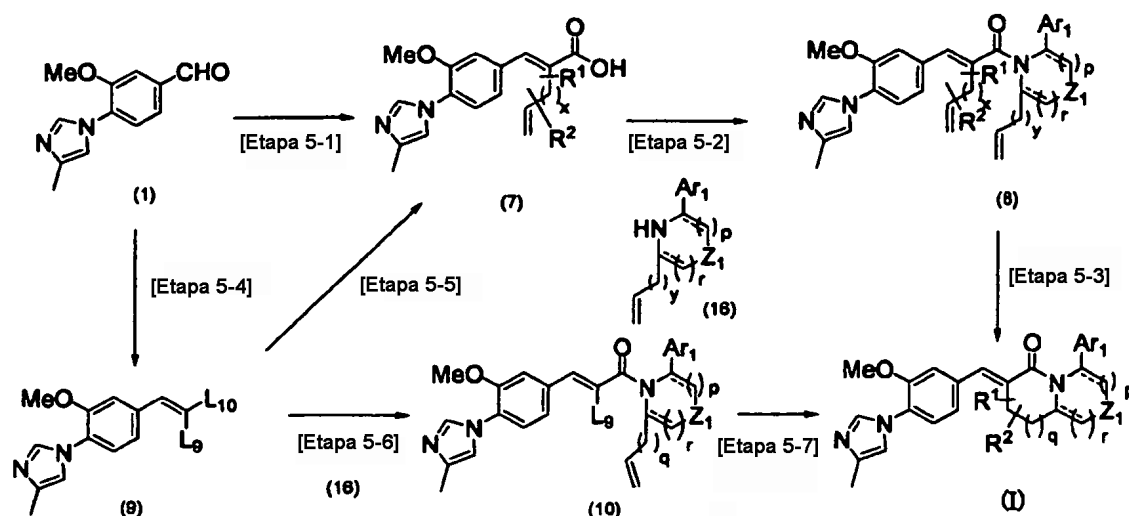
Preparación del compuesto (6)

El compuesto (6) se puede preparar a partir de un compuesto lactámico (2) como material de partida según la Etapa 4-1. Preferiblemente, por ejemplo, i) el reactivo de Wittig (6), en el que L_8 es una sal de fosfonio, se puede preparar halogenando un compuesto lactámico (2) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 430-438, por ejemplo), y haciendo reaccionar el compuesto con un compuesto de fosfina orgánica tal como trifenilfosfina (véase Organic Reaction, 1965, vol. 14, p. 270, por ejemplo). ii) el reactivo de Horner-Emmons (6), en el que L_8 es un fosfito, se puede preparar halogenando un compuesto lactámico (2) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 430-438, por ejemplo), y haciendo reaccionar el compuesto con un fosfinito de alquilo mediante la reacción de Arbuzov (véase Chemical Review, 1981, vol. 81, p. 415, por ejemplo) o con un fosfonito de metal mediante la reacción de Becker (véase Journal of the American Chemical Society, 1945, vol. 67, p. 1180, por ejemplo). Como alternativa, el reactivo de Horner-Emmons se puede preparar a partir de un compuesto lactámico (2) y un clorofosfato en presencia de una base (véase The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol. 54, p. 4750, por ejemplo). iii) el reactivo de Peterson (6), en el que L_8 es un grupo sililo, se puede preparar a partir de un compuesto lactámico (2) y un cloruro de trialquilsililo en presencia de una base (véase Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol. 248, p. 51, por ejemplo). iv) el compuesto de éster o compuesto de ácido carboxílico, en el que L_8 es un grupo éster o grupo carboxilo, se puede preparar a partir de un compuesto lactámico (2) y un diéster carbónico, un carbonato halogenado, o dióxido de carbono en presencia de una base (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 14-30 y p. 54-71, por ejemplo).

Método General de Preparación 3

A continuación se describirá el método general de preparación 3 usado típicamente para el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

[Fórmula 11]



En la fórmula, --- representa un enlace sencillo o un enlace doble; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , y r son como se define anteriormente; x e y representan cada uno un número entero de 0 a 2; y L_9 representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, o yodo, o un grupo sulfonato tal como un grupo triflato; y L_{10} representa un grupo éster tal como un grupo éster metílico o un grupo éster etílico, o ácido carboxílico.

El método general de preparación 3 anterior es un ejemplo de i) un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I), que comprende derivar un compuesto (7) a partir de un compuesto aldehídico (1) según la Etapa 5-1 o según la Etapa 5-5 a través de la Etapa 5-4, convertir el compuesto (7) en un compuesto de amida (8) mediante una reacción de condensación con un compuesto de amina (16) en la Etapa 5-2, y después someter el compuesto de amida (8) a una reacción de metátesis de cierre de anillo y subsiguiente reacción de modificación del doble enlace en la Etapa 5-3; o ii) un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I), que comprende derivar un compuesto (9) a partir de un compuesto aldehídico (1) según la Etapa 5-4, convertir el compuesto (9) en un compuesto de amida (10) en la Etapa 5-6, y después someter al compuesto de amida (10) a una reacción de Heck y subsiguiente reacción de modificación del doble enlace en la Etapa 5-7.

Preparación del compuesto de fórmula general (I)

En el método i), el compuesto de la fórmula general (I) se puede preparar a partir de un compuesto de amida (8) según la Etapa 5-3. La Etapa 5-3 consiste en una reacción de metátesis de cierre de anillo y subsiguiente reacción de modificación del doble enlace. Específicamente, la reacción de metátesis de cierre de anillo de la primera etapa varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol. 8, p. 499, o Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol. 39, p. 3012, por ejemplo). La reacción de modificación del doble enlace de la segunda etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, i) mediante hidrogenación catalítica (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 251-266, por ejemplo); ii) hidrobioración (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 83-134, por ejemplo); o iii) oxidación de un doble enlace carbono-carbono (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Octubre 1991, p. 237-267, por ejemplo).

Preferiblemente, la reacción de metátesis de cierre de anillo es un método de realización de una reacción de ciclación intramolecular agitando un compuesto de amida (8) en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico con respecto al compuesto de amida (8). Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; y disolventes mixtos de los mismos. El catalizador metálico usado varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles del catalizador metálico usado incluyen catalizadores de rutenio tales como dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidenorutenio (IV), bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio (IV), y [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(o-isopropoxifenilmetilideno)rutenio (IV); y catalizadores de molibdeno tales como 2,6-diisopropilfenilimidoneofilidenomolibdeno (VI) y bis(hexafluoro-terc-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimidoneofilidenomolibdeno (VI). La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una

técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

La reacción de modificación del doble enlace es preferiblemente hidrogenación catalítica, por ejemplo, en la que el compuesto ciclado obtenido mediante la reacción de metátesis de cierre de anillo se reduce en una corriente de hidrógeno, preferiblemente a 1 a 10 atm, por ejemplo, en presencia de preferiblemente 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico con respecto al compuesto ciclado, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes polares tales como acetato de etilo y acetonitrilo; y disolventes mixtos de los mismos. El catalizador metálico usado varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles del catalizador incluyen platino, óxido de platino, negro de platino, níquel Raney, y paladio sobre carbón. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

En el método ii), el compuesto de la fórmula general (I) se puede preparar a partir de un compuesto de amida (10) según la Etapa 5-7. Específicamente, la Etapa 5-7 consiste en una reacción de Heck y la subsiguiente reacción de modificación del doble enlace. Específicamente, la reacción de Heck de la primera etapa varía según el material de partida, y se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 123-132, por ejemplo). La reacción de modificación del doble enlace de la segunda etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante i) hidrogenación catalítica (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 251-266, por ejemplo); ii) hidroboración (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., septiembre de 1991, p. 83-134, por ejemplo); o iii) oxidación de un doble enlace carbono-carbono (véase Jikken Kagaku Koza (Courses en Experimental Chemistry), vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Octubre 1991, p. 237-267, por ejemplo).

Los ejemplos preferibles de la reacción de Heck incluyen un método de agitación de un compuesto (10) en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador de metal de transición con respecto al compuesto (10). El disolvente usado varía según el material de partida y el catalizador de metal de transición usado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, y N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 150°C, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. El catalizador de metal de transición es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido, tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Además, es preferible añadir apropiadamente de forma preferible 1,0 a 5,0 equivalentes de un ligando de fósforo (preferiblemente trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, o 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, por ejemplo) con respecto al catalizador de metal de transición usado, por ejemplo, a fin de que la reacción transcurra eficientemente. Un resultado preferible se puede obtener en presencia de una base, y la base usada no está específicamente limitada en tanto que la base se use en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. La base es preferiblemente 0,1 a 5,0 equivalentes de trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diciclohexilmetilamina, o cloruro de tetrabutilamonio con respecto al compuesto (10), por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida.

Preparación de compuesto de amida (8)

The reacción de amidación en la Etapa 5-2 varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción, se puede usar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses en Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1978, p. 1136-1162, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del método incluyen i) un método para convertir un compuesto (7) en un haluro de ácido y hacer

reaccionar el haluro de ácido con un compuesto de amina (16) en condiciones básicas (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses en Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1978, p. 1142-1145, por ejemplo); y ii) un método para hacer reaccionar un compuesto (7) con un compuesto de amina (16) usando un agente de condensación (véase "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., septiembre de 1990, p. 27-52, por ejemplo).

Los ejemplos preferibles de la reacción de conversión de un compuesto (7) en un haluro de ácido en el método i) incluyen un método de agitación de un compuesto (7) en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de un agente halogenante con respecto al compuesto (7). El agente halogenante usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del agente halogenante incluyen cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, y cloruro de oxalilo. El disolvente usado no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen cloruro de metileno, cloroformo, y tolueno. La reacción puede transcurrir eficientemente cuando se añaden apropiadamente 0,1 a 1,0 equivalentes de una base orgánica tal como piridina, dimetilformamida, o similar, con respecto al compuesto (7). La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles de la reacción de acoplamiento subsiguiente incluyen un método de agitación del haluro de ácido y 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de amina (16) con respecto al haluro de ácido en un disolvente en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de una base con respecto al haluro de ácido. La base usada varía según el material de partida, y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, lutidina, quinolina, y isoquinolina. El disolvente usado no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano. Como disolvente, se puede usar una base. Como alternativa, es posible usar un sistema de reparto de dos capas que consiste en una base que es una disolución alcalina, preferiblemente una disolución de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo, y un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles del método ii) incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto (7) y 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de amina (16) con respecto al compuesto (7) en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de un agente de condensación con respecto al compuesto (7). El agente de condensación usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cianofosfonato de dietilo, y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. Preferiblemente, se pueden añadir 1,0 a 2,0 equivalentes de N-hidroxisuccinimida o N-hidroxibenzotriazol, con respecto al compuesto (7), a fin de hacer que la reacción transcurra eficientemente, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida y el agente de condensación usado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes halogenados tales como cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, y disolventes polares tales como tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Preparación de compuesto de amina (16)

El compuesto de amina (16) está comercialmente disponible o se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, p. 5421, por ejemplo).

Preparación del compuesto (7)

El compuesto (7) se puede preparar i) a partir de un compuesto aldehídico (1) según la Etapa 5-1, o ii) derivando un compuesto (9), en el que L₁₀ representa un grupo éster, a partir de un compuesto aldehídico (1) según la Etapa 5-4, y sometiendo después el compuesto (9) a la Etapa 5-5.

[Conversión del compuesto aldehídico (1) en compuesto (7)]

La Etapa 5-1 consiste en una primera etapa de derivación de un compuesto de cinamato a partir de un compuesto aldehídico (1) y una segunda etapa subsiguiente de hidrólisis del grupo éster en un grupo ácido carboxílico. El compuesto de cinamato se puede preparar a partir de un compuesto aldehídico (1) y cualquiera de los diversos reactivos de Horner-Emmons mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase W.S. Wadsworth, Jr., *Organic Reactions*, 1997, vol. 25, p. 73, por ejemplo). Preferiblemente, por ejemplo, el compuesto (7) se puede obtener con rendimiento elevado usando un compuesto aldehídico (1), preferiblemente 1,0 a 2,0 equivalentes del reactivo de Horner-Emmons, por ejemplo, y preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base, por ejemplo. El reactivo de Horner-Emmons se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el reactivo de Horner-Emmons se puede preparar mediante alquilación de ácido triafluorometanoacético comercialmente disponible (véase *Synthetic Communication*, 1991, vol. 22, p. 2391, por ejemplo), la reacción de Arbuzov usando un derivado de fosfito de alquilo de un ácido α -halogenoacético (véase *Chemical Review*, 1981, vol. 81, p. 415, por ejemplo), o la reacción de Becker usando un fosfito de metal (véase *Journal of the American Chemical Society*, 1945, vol. 67, p. 1180, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del disolvente usado incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butoxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutylamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amido de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización. Para la reacción de hidrólisis, se puede usar un método de desprotección conocido por una persona experta en la técnica, para obtener un compuesto (7) a partir del compuesto de cinamato como material de partida (véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, p. 154-186).

Conversión del compuesto (9) en compuesto (7)

El compuesto (7) se puede preparar acoplando un compuesto (9) como material de partida con un compuesto de alqueno correspondiente según la Etapa 5-5. Específicamente, para la reacción de acoplamiento en la Etapa 5-5 se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica. Los ejemplos preferibles del método incluyen la reacción de Heck (véase R. F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol. 27, p. 345, por ejemplo), la reacción de Suzuki (véase A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol. 95, p. 2457, por ejemplo), y la reacción de acoplamiento de Stille (véase J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol. 25, p. 508, por ejemplo).

En la reacción de Heck, preferiblemente se acopla un compuesto de haluro o triflato (9), por ejemplo, con preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto alquénico con respecto al compuesto (9), por ejemplo, en presencia de preferiblemente 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador de metal de transición con respecto al compuesto (9), por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida, y el catalizador de metal de transición usado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, y N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 150°C, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. El catalizador de metal de transición es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido, tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Además, se puede añadir apropiadamente un ligando de fósforo (preferiblemente trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, o 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, por ejemplo) a fin de hacer que la reacción transcurra eficientemente. Se puede obtener un resultado preferible en presencia de una base, y la base usada no está específicamente limitada en tanto que la base se use en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina, N,N-diciclohexilmetilamina, y cloruro de tetrabutylamonio. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida.

En la reacción de Suzuki, preferiblemente se acopla un compuesto de haluro o triflato (9), por ejemplo, con preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de ácido borónico o un compuesto de boronato, con respecto al compuesto (9), por ejemplo, en presencia de preferiblemente 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador de metal de transición con respecto al compuesto (9), por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida y el catalizador de metal de transición usado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, agua, y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 200°C, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. El catalizador de metal de transición es preferiblemente un complejo de paladio conocido, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Además, se puede añadir apropiadamente un ligando de fósforo (preferiblemente trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, triclohexilfosfina, o tri-*tert*-butilfosfina, por ejemplo) a fin de hacer que la reacción transcurra eficientemente. También se puede añadir apropiadamente una sal de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, por ejemplo, a fin de hacer que la reacción transcurra eficientemente. En esta reacción, se puede obtener un resultado preferible en presencia de una base. La base usada en este momento varía según el material de partida y el disolvente usado, y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de bario, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y fosfato de potasio. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida.

En la reacción de acoplamiento de Stille, se acopla un compuesto de haluro o un triflato (9) con preferiblemente 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto de trialquilestaño con respecto al compuesto (9), por ejemplo, en presencia de preferiblemente 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador de metal de transición con respecto al compuesto (9), por ejemplo. Además, preferiblemente se pueden añadir apropiadamente 0,1 a 5,0 equivalentes de haluro de cobre (I) o/y cloruro de litio, con respecto al compuesto (9), por ejemplo, a fin de hacer que la reacción transcurra eficientemente. Los ejemplos preferibles del disolvente usado en esta reacción incluyen tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, y dimetilsulfóxido. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente la temperatura ambiente hasta 100°C, por ejemplo. El catalizador de metal de transición usado es un complejo de paladio, preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), por ejemplo, y más preferiblemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida.

Conversión del compuesto (1) en compuesto (9)

El compuesto (9) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (1) como material de partida con ácido fosfonoacético halogenado en la reacción de Horner-Emmons según la Etapa 5-4 (véase Organic Letter, 2000, vol. 2, p. 1975, por ejemplo).

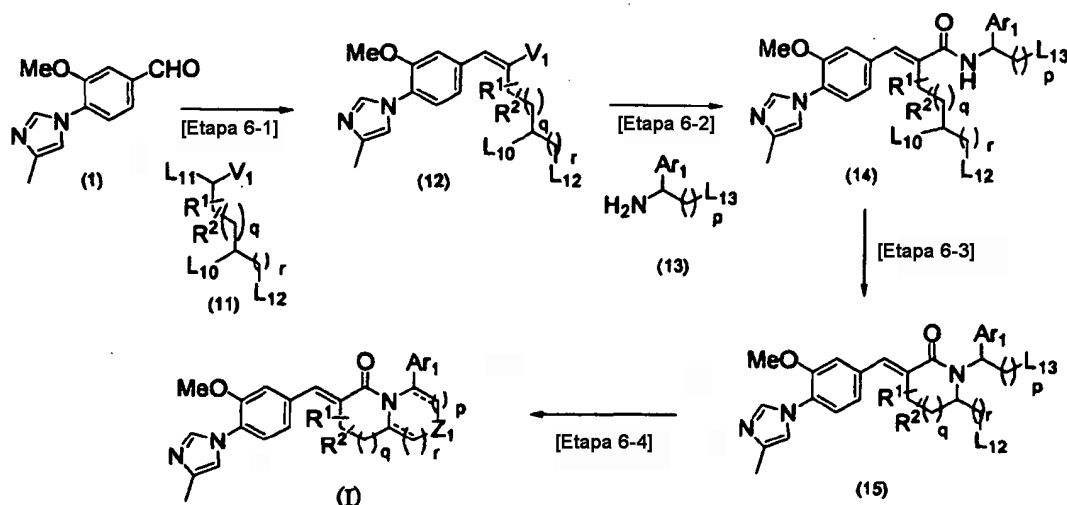
Conversión del compuesto (9) en compuesto (10)

El compuesto (10) se puede preparar a partir del compuesto (9) como material de partida según la Etapa 5-6. La Etapa 5-6 y la preparación del compuesto amínico usado son los mismos como en la Etapa 5-2 anterior.

Método de Preparación General 4

Más abajo se describirá el Método de Preparación General 4 típicamente usado para el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

[Fórmula 12]



En la fórmula, — representa un enlace sencillo o un enlace doble; Ar₁, Z₁, R¹, R², p, q, y r son como se define anteriormente; L₁₀ representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o átomo de bromo, o a grupo sulfonato tal como un grupo mesilo o grupo tosilo; L₁₁ representa un grupo fosfito tal como un grupo dietilfosfonilo; L₁₂ y L₁₃ representan cada uno un grupo hidroxilo que tiene un grupo protector, un grupo amino, o un grupo amino que tiene un grupo protector; y V₁ representa un grupo éster tal como un grupo éster metílico o un grupo éster etílico, o un grupo ácido carboxílico.

El Método de Preparación General 4 es un ejemplo de un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I), que comprende derivar un compuesto (12) a partir de un compuesto aldehídico (1) y un reactivo de Horner-Emmons (11) según la Etapa 6-1, someter el compuesto (12) a reacción de amidación según la Etapa 6-2, formar un anillo de lactama según la Etapa 6-3, y finalmente someter el compuesto lactámico (15) a una segunda reacción de ciclación en la Etapa 6-4.

Preparación del compuesto de fórmula general (I)

El compuesto de la fórmula general (I) se puede preparar a partir de un compuesto lactámico (15) según la Etapa 6-4. La Etapa 6-4 consiste en una reacción de desprotección de grupos alcohólicos o grupos amínicos en L₁₂ y L₁₃ de un compuesto (15) y la subsiguiente reacción de ciclación. Se puede usar una reacción de desprotección descrita en muchos documentos conocidos (véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981). La reacción de ciclación varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido por una persona experta en la técnica. Los ejemplos preferibles del método incluyen i) un método de formación de un éter cíclico a partir de un diol (véase Journal of Fluorine Chemistry, 1997, vol. 2, p. 119, o Scientia Pharmaceutica, 1996, vol. 64, p. 3, por ejemplo); y ii) un método de formación de una amina cíclica a partir de un aminoalcohol (véase Petrochemia, 1990, vol. 30, p. 56; documento WO 2003/076386; o Tetrahedron Letters, 1982, vol. 23, p. 229, por ejemplo). Más preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula general (I) se puede obtener con rendimiento elevado calentando el compuesto desprotegido en un disolvente, o sin disolvente, en presencia de 0,1 a 10 equivalentes de un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido canfosulfónico, o un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico con respecto al compuesto desprotegido, o calentando el compuesto desprotegido en presencia de 0,1 a 1,0 equivalentes de un metal orgánico, tal como tetraquitrifenilfosfinapaladio o tris(trifenilfosfin)irridio, con respecto al compuesto desprotegido. El disolvente usado en esta etapa varía según el material de partida y el reactivo usado, y no está limitada específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen cloruro de metileno, cloroformo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etanol, metanol, agua, y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Preparación del compuesto lactámico (15)

El compuesto lactámico (15) se puede preparar a partir de un compuesto de cinamida (14) como material de partida mediante una reacción de ciclación que implica la eliminación de L₁₀ del compuesto de cinamida (14) según la Etapa 6-3. Específicamente, por ejemplo, el compuesto deseado lactámico (15) se puede obtener con rendimiento elevado

tratando un compuesto (14) con 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (14), por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida y la base usada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amiduro de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización.

Preparación de compuesto de cinamida (14)

El compuesto de cinamida (14) se puede preparar a partir de un compuesto (12) y preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de amina (13) con respecto al compuesto (12), por ejemplo, according la reacción de amidación en la Etapa 6-2. La reacción de amidación varía según el material de partida, y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a aquellas en esta reacción. Para la reacción se puede usar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses en Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1978, p. 1136-1162, por ejemplo). Los ejemplos preferibles del método incluyen i) un método para convertir un compuesto (12) en un haluro de ácido y hacer reaccionar el haluro de ácido con un compuesto de amina (13) en condiciones básicas (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses en Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., febrero de 1978, p. 1142-1145, por ejemplo); y ii) un método que hace reaccionar un compuesto (12) con un compuesto de amina (13) usando una condensación (véase "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., septiembre de 1990, p. 27-52, por ejemplo).

Los ejemplos preferibles de la reacción de conversión de un compuesto (12) en un haluro de ácido en el método i) incluyen un método de agitación de un compuesto (12) en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de un agente halogenante con respecto al compuesto (12). El agente halogenante usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del agente halogenante incluyen cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, y cloruro de oxalilo. El disolvente usado no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen cloruro de metileno, cloroformo, y tolueno. La reacción puede transcurrir eficientemente cuando se añaden apropiadamente 0,1 a 1,0 equivalentes de una base orgánica tal como piridina, dimetilformamida, o similar, con respecto al compuesto (12). La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles de la reacción de acoplamiento subsiguiente incluyen un método de agitación en un disolvente del haluro de ácido y 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de amina (13) con respecto al haluro de ácido en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de una base con respecto al haluro de ácido. La base usada varía según el material de partida, y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, lutidina, quinolina, e isoquinolina. El disolvente usado no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano. Como disolvente, se puede usar una base. Como alternativa, es posible usar un sistema de reparto de dos capas que consiste en una base que es una disolución alcalina, preferiblemente una disolución de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo, y un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de

cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Los ejemplos preferibles del método ii) incluyen un método de agitación en un disolvente de un compuesto (12) y 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de amina (13) con respecto al compuesto (12) en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de un agente de condensación con respecto al compuesto (12). El agente de condensación usado varía según el material de partida, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cianofosfonato de dietilo, y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. Preferiblemente, se pueden añadir 1,0 a 2,0 equivalentes de N-hidroxisuccinimida o N-hidroxibenzotriazol con respecto al compuesto (12) a fin de hacer que la reacción transcurra eficientemente, por ejemplo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de operatividad y eficiencia de agitación. El disolvente usado varía según el material de partida y el agente de condensación usado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente que se puede usar incluyen disolventes halogenados tales como cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, y disolventes polares tales como tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente la temperatura fría del hielo hasta 100°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Preparación de compuesto de amina (13)

El compuesto de amina (13) está comercialmente disponible o se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Si no está comercialmente disponible, el compuesto amínico (13) se puede preparar convirtiendo un grupo aldehído correspondiente en un grupo vinilo, y después aminohidroxilando el compuesto (véase *Journal of the American Chemical Society*, 2001, vol. 123, p. 1862, por ejemplo).

Preparación del compuesto (12)

La Etapa 6-1 consiste en una etapa de síntesis de un compuesto de cinamato mediante reacción de condensación de un compuesto aldehídico (1) con un reactivo de Horner-Emmons (11) y una etapa subsiguiente de desprotección de un grupo éster en ácido carboxílico. Específicamente, en la reacción de Horner-Emmons, el compuesto de cinamato se puede preparar a partir de un compuesto aldehídico (1) como material de partida mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, (véase Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junio de 1992, p. 57-85, por ejemplo). Preferiblemente, el compuesto de cinamato deseado se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto aldehídico (1) con preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de un reactivo de Horner-Emmons (11) con respecto al compuesto aldehídico (1), por ejemplo, en presencia de preferiblemente 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto aldehídico (1), por ejemplo. El disolvente usado varía según el material de partida y el reactivo usado, y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua; y disolventes mixtos de los mismos. La base usada varía según el material de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y diazabicyclononeno; metales orgánicos tales como butil-litio y diisobutilamido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de metales alcalinos y amonio tales como amido de sodio. La temperatura de la reacción debe ser una temperatura que pueda terminar la reacción sin promover la formación de un subproducto indeseable, y es preferiblemente -78 a 150°C, por ejemplo. En condiciones de reacción preferibles, la reacción está terminada preferiblemente en 1 a 24 horas, por ejemplo, y el progreso de la reacción se puede monitorizar mediante una técnica de cromatografía conocida. Un subproducto indeseable se puede eliminar mediante una técnica conocida por una persona experta en la técnica, tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción, o/y cristalización. Para la reacción de hidrólisis, se puede usar un método de desprotección conocido por una persona experta en la técnica, para obtener un compuesto (12) a partir del compuesto de cinamato como material de partida (véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, p. 154-186). Preferiblemente, por ejemplo, el compuesto (12) se puede obtener con rendimiento elevado haciendo reaccionar el compuesto de cinamato, preferiblemente en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, por ejemplo, en presencia de preferiblemente 1,0 a 50,0 equivalentes de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio con respecto al compuesto de cinamato, por ejemplo.

Preparación del compuesto (11)

El compuesto (11) está comercialmente disponible o se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica si no está comercialmente disponible. Por ejemplo, el compuesto (11) se puede preparar mediante alquilación de ácido trialkilfosfonoacético comercialmente disponible (véase Synthetic Communication, 1991, vol. 22, p. 2391, por ejemplo), la reacción de Arbuzov usando un derivado de fosfinito de alquilo de ácido acético α -halogenado (véase Chemical Review, 1981, vol. 81, p. 415, por ejemplo), o la reacción de Becker usando un fosfonito de metal (véase Journal of the American Chemical Society, 1945, vol. 67, p. 1180, por ejemplo).

El compuesto de la fórmula general (I) o (II) o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la presente invención tiene un efecto de reducción de la producción de A β 42. En consecuencia, la presente invención puede proporcionar particularmente un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A β , tal como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

Los compuestos incluidos en la presente invención muestran una excelente utilidad farmacéutica, por ejemplo, actividad in vitro, actividad in vivo, solubilidad, estabilidad, farmacocinética, y reducción en toxicidad.

El agente profiláctico o terapéutico de la presente invención se puede preparar mediante un método convencional. Los ejemplos preferibles de la forma de dosificación incluyen comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyectables, pomadas, disoluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas y lociones. El agente profiláctico o terapéutico se puede preparar usando ingredientes usados típicamente tales como un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un agente corrector del sabor, e ingredientes usados cuando sea necesario tales como un estabilizante, un emulsionante, un absorbefaciente, un tensioactivo, un agente para el ajuste del pH, un conservante y un antioxidante, y se puede preparar combinando ingredientes usados generalmente como materiales para una preparación farmacéutica. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de haba de soja, sebo de vaca y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárilico y alcohol behenílico; una resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos con polioxietileno, ésteres de ácidos grasos con sorbitano, ésteres de ácidos grasos con glicerina, ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbitán, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado y un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, poli(ácido acrílico), un polímero carboxivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; y agua purificada. Los ejemplos del excipiente usado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Los ejemplos del aglutinante usado incluyen poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de bloques de polipropilenglicol-polioxietileno, y meglumina. Los ejemplos del disgregante usado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y sal de calcio de carboximetilcelulosa. Los ejemplos del lubricante usado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado. Los ejemplos del colorante incluyen aquellos que se permite añadir a los medicamentos. Los ejemplos del agente corrector del sabor usado incluyen polvo de cacao, mentol, empasma, aceite de menta, borneol y polvo de canela.

Por ejemplo, una preparación oral se prepara añadiendo un compuesto de ingrediente activo o una sal del mismo o un hidrato del compuesto o sal, un excipiente, y, cuando sea necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante y un agente corrector del sabor, por ejemplo, y formando a continuación la mezcla en polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos o cápsulas, por ejemplo, mediante un método convencional. Resulta obvio que los comprimidos o gránulos se pueden revestir apropiadamente, por ejemplo, revestir con azúcar, cuando sea necesario. Un jarabe o una preparación inyectable se prepara añadiendo un agente para el ajuste de pH, un solubilizante y un agente isotónico, por ejemplo, y un coadyuvante de solubilización, un estabilizante y similares, cuando sea necesario, por medio de un método convencional. Una preparación externa se puede preparar mediante cualquier método convencional sin limitaciones específicas. Como material base, se puede usar cualquiera de diversos materiales usados habitualmente para un medicamento, un cuasifármaco, un cosmético o similar. Los ejemplos del material base incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales arcillosos y agua purificada. Cuando sea necesario, se puede añadir un agente para el ajuste del pH, un antioxidante, un agente quelante, un conservante y fungicida, un colorante, un aroma, o similar. Adicionalmente, cuando sea necesario, se puede combinar un ingrediente que tenga un efecto inductor de la diferenciación, tal como un potenciador del flujo sanguíneo, un bactericida, un antiflogístico, un activador celular, una vitamina, un aminoácido, un humectante o un agente queratolítico. La dosis del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención varía de acuerdo con el grado de los síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal, el modo de administración, el tipo de sal y el tipo específico de la enfermedad, por ejemplo. Típicamente, el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables se administra oralmente a un adulto a una dosis de 30 μ g a 10 g, preferiblemente

100 µg a 5 g, y más preferiblemente de 100 µg a 1 g por día, o se administra a un adulto mediante inyección a una dosis de alrededor de 30 µg a 1 g, preferiblemente de 100 µg a 500 mg, y más preferiblemente de 100 µg a 30 mg por día, en una sola dosis o en dosis múltiples, respectivamente.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

5 La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de ensayo.

Las siguientes abreviaturas se usan en los siguientes ejemplos.

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: Tetrahidrofurano

LAH: Hidruro de litio y aluminio

10 EDC: Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol

IPEA: Diisopropiletilamina

TEA: Trietilamina

DPPA: Difenilfosforilazida

15 CDI: N,N'-carbonildiimidazol

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

PYBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DAST: Trifluoruro de dietilaminoazufre

20 DMSO: Dimetilsulfóxido

DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio

Reactivo de Dess-Martin: peryodinano de Dess-Martin

DME: 1,2-Dimetoxietano

TBSCl: Cloruro de terc-butildimetilsililo

25 DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

AIBN: 2,2'-Azobis(isobutironitrilo)

NMP: 1-Metil-2-pirrolidinona

LDA: Diisopropilamiduro de litio

TBSOTf: Trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo

30 BOPCI: Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

Catalizador de Grubbs de 2ª generación:

Dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][benciliden]rutenio (IV)

TMED: N,N,N',N'-tetrametiletildiamina

TMSI: Yodotrimetilsilano

35 mCPBA: Ácido m-cloroperbenzoico

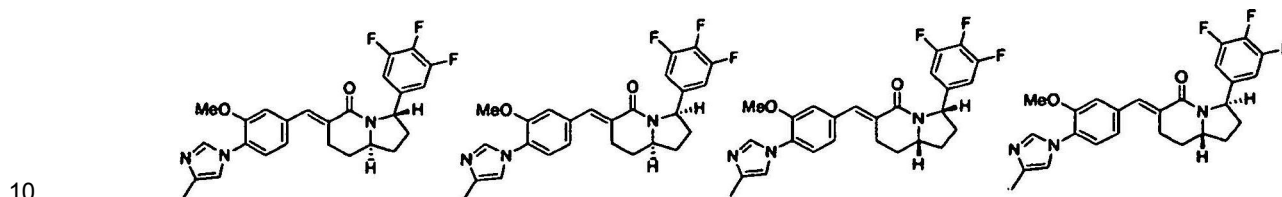
La cromatografía se llevó a cabo usando BW-300 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como vehículo, excepto que se especifique lo contrario.

LC-MS: Cromatografía de líquidos de alta resolución para el aislamiento preparativo de un compuesto diana usando espectrometría de masas. Como disolvente de elución, se usó un sistema en gradiente lineal de 10% a 99% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%.

Ejemplos 1, 2, 3, y 4

- 5 Síntesis de (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona, (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona, (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona, y (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona

[Fórmula 13]



Síntesis de 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo

- 15 Se añadió gota a gota yoduro de metilo (463 g) a una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (199 g) con carbonato de potasio (450 g) en DMF (1 l) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se añadió yoduro de metilo (230 g) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante seis horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó a 50°C toda la noche para obtener 178 g del compuesto del título. Los valores de propiedad correspondieron a los valores dados a conocer (CAS #5081-37-8).

Síntesis de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo

- 20 Se añadió 10% de paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 15 g) a una disolución de 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (150 g) en metanol (600 ml) y THF (300 ml), y la disolución de la reacción se agitó a una presión de hidrógeno de 0,9 MPa a 50°C hasta 64°C durante 6,5 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de celita. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener 134 g del compuesto del título. Los valores de propiedad correspondieron a los valores dados a conocer (CAS #41608-64-4).

Síntesis de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metilo

- 30 Se añadió gota a gota anhídrido acético (268 ml) a ácido fórmico (401 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (134 g) en THF (600 ml) a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora. Se añadieron 3,8 l de agua con hielo a la disolución de la reacción, y el sólido precipitado se filtró y se lavó adicionalmente con agua (2 l). El sólido resultante se secó a 50°C toda la noche para obtener 111 g del compuesto del título. Los valores de propiedad correspondieron a los valores dados a conocer (CAS #700834-18-0).

Síntesis de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo

- 35 Se añadió gota a gota cloroacetona (84,5 ml) a una mezcla de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metilo (111 g), carbonato de cesio (346 g), y yoduro de potasio (8,78 g) en DMF (497 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante tres horas. Se añadieron carbonato de cesio (173 g) y cloroacetona (42,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua con hielo y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera en este orden. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno, y la disolución se concentró a presión reducida. Se añadieron terc-butil metil éter y heptano al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con una disolución de 50% de terc-butil metil éter en heptano. El sólido resultante se secó al aire toda la noche para obtener 118 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,19 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 7,31 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,63 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 2,0Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

Síntesis de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo

Una disolución de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo (118 g) y acetato de amonio (172 g) en ácido acético (255 ml) se calentó y se agitó a 140°C durante una hora. Después de que la reacción estuvo terminada, la disolución de la reacción se neutralizó con amoníaco acuoso con enfriamiento con hielo. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron terc-butil metil éter y heptano al residuo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con una disolución de 50% de terc-butil metil éter en heptano. El sólido resultante se secó al aire toda la noche para obtener 68,4 g del compuesto del título. Adicionalmente, la cristalización del licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 22,3 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,30 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,98 (brs, 1H), 7,32 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,79 (brs, 1H).

Síntesis de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído

Una disolución de pirrolidina (18 ml) en THF (45 ml) se añadió gota a gota a una disolución de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (disolución al 65% en tolueno, 56 ml) en THF (60 ml) a -5°C o menos durante 15 minutos. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadió gota a gota una suspensión de terc-butoxido (2,10 g) en THF (15 ml) a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 15 minutos. La disolución de la reacción anterior se añadió gota a gota a una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (20 g) en THF (50 ml) con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y después se añadió gota a gota una disolución 5 N de hidróxido de sodio (150 ml) a la disolución de la reacción. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó al aire toda la noche para obtener 7,10 g del compuesto del título. Adicionalmente, la cristalización del licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo-2-propanol) para obtener 2,65 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,31 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,02 (brs, 1H), 7,44 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,55 (dd, J=1,6Hz, 8,0Hz, 1H), 7,58 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,84 (brs, 1H), 10,00 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizina-5-ona, (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizina-5-ona, (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizina-5-ona, y (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizina-5-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en ciclohexano, 0,14 ml) a una disolución de 3-(3,4,5-trifluorofenil)-9-hexahidroindolizina-5-ona (36 mg) sintetizada según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66, p. 886 en THF (2 ml) a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora. Una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (36 mg) en THF (1 ml) se añadió a la disolución de la reacción a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora, y después se añadieron ácido clorhídrico acuoso 2 N y una disolución mixta de tolueno-THF (2:1) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener 67 mg de un aducto aldólico bruto. Se añadió cloruro de tionilo (0,02 ml) a una disolución del aducto aldólico bruto resultante (67 mg) en DME (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron una disolución 2 N de hidróxido de sodio y una disolución mixta de tolueno-THF (2:1) a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió metóxido de sodio (disolución 5,2 M en metanol, 0,04 ml) a una disolución del residuo resultante en THF (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener una mezcla isómera del compuesto del título. La mezcla isómera se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6 minutos

(3,8 mg; >99% ee), el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7 minutos (2,0 mg; >99% ee), el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9 minutos (2,1 mg; >99% ee), y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11 minutos (3,8 mg; >99% ee).

5 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6 minutos (Ejemplo 1) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,42-1,85 (m, 3H), 2,21-2,36 (m, 5H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,70 (tt, $J=14,4$, 3,2Hz, 1H), 3,11 (dt, $J=16,0$, 2,8Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,99 (m, 1H), 5,10 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J=8,0$, 6,0Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (brs, 1H), 7,04 (brd, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

10 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7 minutos (Ejemplo 2) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

15 1,65-1,87 (m, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 5H), 2,69-2,80 (m, 1H), 3,15 (brt, $J=16,8$ Hz, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,10 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=8,4$, 6,4Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (brs, 1H), 7,08 (brd, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,74 (brs, 1H), 7,85 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9 minutos (Ejemplo 3) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,65-1,87 (m, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 5H), 2,69-2,80 (m, 1H), 3,15 (brt, $J=16,8$ Hz, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,10 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=8,4$, 6,4Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (brs, 1H), 7,08 (brd, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,74 (brs, 1H), 7,85 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11 minutos (Ejemplo 4) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,42-1,85 (m, 3H), 2,21-2,36 (m, 5H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,70 (tt, $J=14,4$, 3,2Hz, 1H), 3,11 (dt, $J=16,0$, 2,8Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,99 (m, 1H), 5,10 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J=8,0$, 6,0Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (brs, 1H), 7,04 (brd, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

También se sintetizó separadamente (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizina-5-ona mediante el método siguiente.

30 Síntesis de (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo

A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (CAS n° 128811-48-3; 4,1 g) en THF (100 ml), se añadió gota a gota a -40°C durante 20 minutos bromuro de 3,4,5-trifluorofenil magnesio (disolución 0,35 M en éter dietílico; 55 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -40°C durante cinco horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano $\rightarrow$ heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 4,8 g de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoato de etilo. Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadió a una disolución del (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoato de etilo resultante en acetato de etilo (30 ml), y la disolución se agitó durante 16 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió 10% de paladio-carbono (100 mg) a una disolución del residuo en acetato de etilo (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. durante seis horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,91 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 274 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

50 1,31 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,57-1,70 (m, 1H), 2,04-2,22 (m, 3H), 3,93 (dd, $J=8,0$, 5,2Hz, H), 4,17-4,27 (m, 3H), 7,13 (dd, $J=8,8$, 6,4Hz, 2H).

Síntesis de [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-illmetanol

Se añadió LAH (483 mg) a una disolución de (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo (2,91 g) en THF (50 ml) a -15°C durante una hora. La disolución de la reacción se agitó a -15°C durante 19 horas. Se añadieron secuencialmente agua (0,5 ml), una disolución 5 N de hidróxido de sodio (0,5 ml), y agua (1,5 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,4 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 232 [M⁺+H].

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,51-1,63 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,43 (dd, J=10,0, 5,6Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,64 (dd, J=10,0, 3,6Hz, 1H), 4,23 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,02 (t, J=8,0Hz, 2H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etilo

Se añadieron trietilamina (1,95 ml) y BOPCl (2,85 g) a una disolución de [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol (2,17 g) y ácido vinilacético (0,67 ml) en THF (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron una disolución mixta de tolueno-THF (1:1) y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una disolución 1 N de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida.

Una disolución de DMSO (1,17 g) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de oxalilo (1,77 g) en cloruro de metileno (15 ml) a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución del residuo anterior en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 70 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (6,5 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora. Se añadieron una disolución mixta de tolueno-THF (1:1) y una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción. La mezcla se volvió a la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera en este orden, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida.

Se añadió ácido trietilfosfonoacético (3,7 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (que contiene 60% de aceite mineral, 746 mg) en THF (70 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Una disolución del residuo anterior en THF (30 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 1,33 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 368 [M⁺+H].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-5-ona

Una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etilo (1,33 g) y catalizador de Grubbs de 2ª generación (153 mg) en cloruro de metileno (60 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadió trietilamina (0,5 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 680 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H].

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,74-1,86 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,95-3,00 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 1H), 5,01 (d, J=9,2Hz, 1H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,07-6,32 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 2H).

Síntesis de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (100 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-5-ona (680 mg) en metanol (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 684 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 270 [$M^+ + H$].

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,52-1,88 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,18-2,48 (m, 4H), 3,54-3,64 (m, 1H), 4,99 (d, $J=9,2$, Hz, 1H), 6,74 (dd, $J=8,4$, 6,4Hz, 2H).

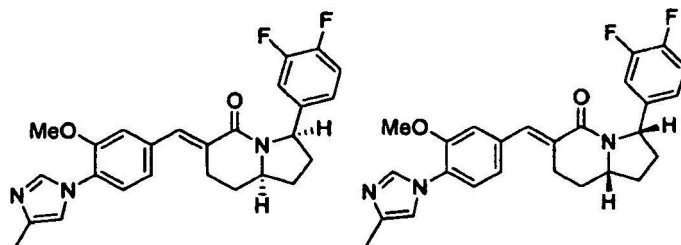
5 Síntesis de (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,54 ml) a una disolución de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (684 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,34 ml) en cloruro de metileno (15 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (967 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Una disolución saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la disolución de la reacción. La mezcla se volvió a la temperatura ambiente, y después la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en fosfito de trietilo (5 ml) se agitó a 120°C durante una hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo en THF (15 ml) y etanol (3 ml), se añadieron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (549 mg) e hidróxido de litio monohidratado (319 mg), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 $\rightarrow$ acetato de etilo $\rightarrow$ acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 762 mg del compuesto del título.

Ejemplos 5 y 6

Síntesis de (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona y (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona

25 [Fórmula 14]



Se añadió LDA (disolución 1,5 M en ciclohexano, 3,6 ml) a una disolución de 3-(3,4-difluorofenil)-9-hexahidroindolizin-5-ona (900 mg) sintetizada según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66, p. 886 en THF (20 ml) a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora. Una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (774 mg) en THF (5 ml) se añadió a la disolución de la reacción a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora, y después se añadieron ácido clorhídrico acuoso 2 N y una disolución mixta de tolueno-THF (2:1) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener 1,67 g de un aducto aldólico bruto. Se añadió cloruro de tionilo (0,52 ml) a una disolución del aducto aldólico bruto resultante (1,67 g) en DME (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron una disolución de hidróxido de sodio 2 N y una disolución mixta de tolueno-THF (2:1) a la disolución de la reacción a 0°C, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió metóxido de sodio (disolución 5,2 M en metanol, 1,1 ml) a una disolución del residuo resultante en THF (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener 430 mg de un racemato del compuesto del título.

El racemato (43 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención corto (9,6 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención largo (7,3 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención corto (Ejemplo 5) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,70-1,86 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 5H), 2,69-2,80 (m, 1H), 3,16 (dt, $J=16,8$, 2,0Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,16 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,89-6,99 (m, 3H), 7,04 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=8,0$, 1,2Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=10,0$, 8,0Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,75 (brs, 2H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención largo (Ejemplo 6) son como siguen.

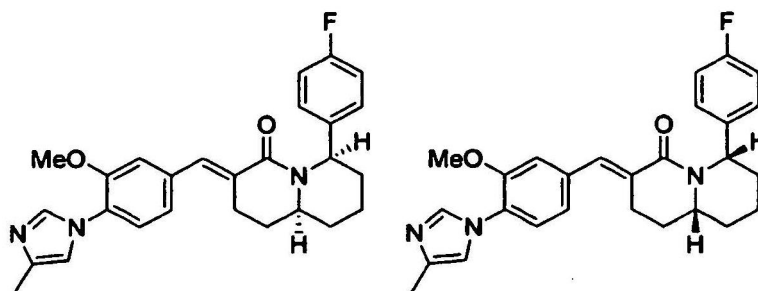
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

10 1,70-1,86 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 5H), 2,69-2,80 (m, 1H), 3,16 (dt, $J=16,8$, 2,0Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,16 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,89-6,99 (m, 3H), 7,04 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=8,0$, 1,2Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=10,0$, 8,0Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,75 (brs, 2H).

Ejemplos 7 y 8

15 Síntesis de (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 15]



Síntesis de 1-(4-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina

20 Se obtuvieron 2,65 g del compuesto del título a partir de (4-fluorobencil)-(4-fluorobenciliden)amina (3 g) y 6-yodo-hexa-1,2-dieno (2,97 g) según el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,25-1,37 (m, 1H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 3,88 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 4,63 (dt, $J=6,8$, 2,8Hz, 2H), 5,04 (quintete, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,26 (dd, $J=8,8$, 5,6Hz, 2H).

25 Síntesis de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina

30 Se añadió ácido acético (0,74 ml) a una disolución de un dímero de cloruro de alilpaladio (472 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,43 g) en THF (200 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una disolución de 1-(4-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (2,65 g) en THF (50 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a 70°C durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa resultante se lavó con éter dietílico, y después se añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa hasta que el pH se ajustó hasta 11 o menos. Se añadió cloroformo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener 2,4 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 206 [$\text{M}^+ + \text{H}$], RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,24-1,60 (m, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,67 (dd, $J=11,2$, 2,8Hz, 1H), 5,01 (brd, $J=10,4$ Hz, 1H), 5,17 (brd, $J=16,8$ Hz, 1H), 5,88 (ddd, $J=16,8$, 10,4, 6,4Hz, 1H), 6,98 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J=8,8$, 5,6Hz, 2H).

40 Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona

Se añadió cianofosfonato de dietilo (2,1 ml) a una disolución de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (934 mg), ácido vinilacético (1,15 ml), y trietilamina (3,82 ml) en DMF (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 744 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,58-1,65 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 3H), 2,40-2,47 (m, 1H), 3,24 (d, J=6,4Hz, 2H) 4,81 (d, J=10,4Hz, 2H), 5,00 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,14 (d, J=15,6Hz, 1H), 5,18 (d, J=13,2Hz, 1H), 5,39-5,50 (m, 1H), 5,58-5,78 (m, 1H), 5,97-6,09 (m, 1H), 6,96 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,26 (dd, J=8,8,5,6Hz, 2H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (744 mg) y dicloruro de triclorohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (116 mg) en cloruro de metileno (250 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener 550 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 1,39-1,53 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 1H), 5,29 (t, J=3,6Hz, 1H), 5,67 (brd, J=10,0Hz, 1H), 5,83-5,88 (m, 1H), 6,96 (t, J=7,2Hz, 2H), 7,16 (dd, J=7,2, 5,6Hz, 2H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió óxido de platino (10 mg) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (550 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 550 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30-1,42 (m, 1H), 1,45-1,53 (m, 3H), 1,67-1,86 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 1H), 5,37 (t, J=3,2Hz, 1H), 6,96 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 0,6 ml) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (133 mg) en THF (7 ml) a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (116 mg) en THF (3 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a -78°C durante una hora y 20 minutos, y se añadieron acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción. La mezcla se volvió a la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 249 mg de un aducto aldólico bruto. Se añadió cloruro de tionilo (0,08 ml) a una disolución del aducto aldólico bruto (249 mg) en cloruro de metileno (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadieron cloroformo y una disolución 2 N de hidróxido de sodio a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó durante 10 minutos, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. Se añadió metóxido de sodio (disolución 5,2 M en metanol, 0,16 ml) a una disolución del residuo en THF (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 127 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,34-1,45 (m, 1H), 1,49-1,78 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,52 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,00 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,03 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,05 (dd, J=9,6, 1,6Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,25 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,80 (brd, J=2,4Hz, 1H), 7,83 (brs, 1H).

Síntesis de (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenida anteriormente (127 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 13 minutos (49 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 20 minutos (41 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 13 minutos (Ejemplo 7) son como siguen.

ESI-M5; m/z 446 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,34-1,45 (m, 1H), 1,49-1,78 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,52 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,00 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,03 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,05 (dd, J=9,6, 1,6Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,25 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,80 (brd, J=2,4Hz, 1H), 7,83 (brs, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 20 minutos (Ejemplo 8) son como siguen.

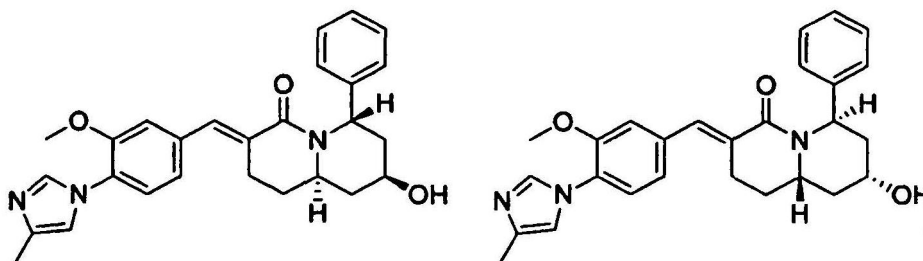
ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,34-1,45 (m, 1H), 1,49-1,78 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,52 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,00 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,03 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,05 (dd, J=9,6, 1,6Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,25 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,80 (brd, J=2,4Hz, 1H), 7,83 (brs, 1H).

Ejemplos 9 y 10

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 16]



Síntesis de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-feniloctahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (4S*,9aR*)-4-fenilhexahidroquinolizin-2,6-diona, que es un compuesto conocido descrito en el documento (CAS n° 149526-09-0, 93,4 mg) en metanol (5,0 ml), se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (21,8 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 95,2 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,80 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,45-2,76 (m, 3H), 3,40-3,42 (m, 1/4H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 3/4H), 6,05-6,06 (m, 3/4H), 6,26-6,28 (m, 1/4H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-feniloctahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-feniloctahidroquinolizin-4-ona (96,4 mg) en DMF (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente imidazol (80,3 mg), TBSCl (88,9 mg), y DMAP (4,8 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 77 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 0,00 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,52-2,72 (m, 4H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,10 (dd, J=6,8, 2,4Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-fenil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

10 Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 185 µl) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-feniloctahidroquinolizin-4-ona (54 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (30,0 mg) en THF (1,0 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 1,5 horas.

15 Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 60,8 mg de un compuesto alcohólico. Una disolución del compuesto alcohólico resultante (60,8 mg) en cloruro de metileno (3,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (44,3 µl) y cloruro de metanosulfonilo (12,3 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 30

20 minutos. Se añadieron trietilamina (162 µl) y cloruro de metanosulfonilo (61,5 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después toda la noche para terminar la reacción. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener un compuesto mesílico. Se añadió metóxido de sodio (11,5 mg) a una disolución del compuesto mesílico resultante en THF (2,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas y 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 36,0 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

35 0,00 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,89-3,06 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 6,15 (dd, J=7,2, 3,2Hz, 1H), 7,04 (dd, J=1,2Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 5H), 7,86 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,90 (brs, 1H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

40 Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 194 µl) a una disolución de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-fenil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona (36,0 mg) en THF (ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 13,3 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

50 1,68-1,92 (m, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 6,12 (dd, J=6,8, 2,4Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,23-7,39 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H)

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (12,0 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título

ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,1 minutos (3,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 12,7 minutos (4,1 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,1 minutos (Ejemplo 9) son como siguen.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,68-1,92 (m, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 6,12 (dd, $J=6,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,23-7,39 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H)

10 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 12,7 minutos (Ejemplo 10) son como siguen.

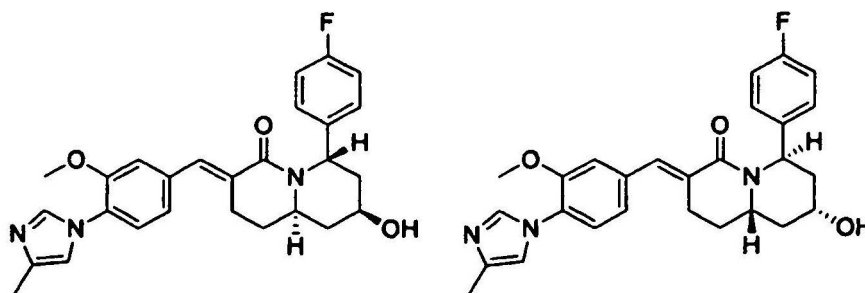
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,68-1,92 (m, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 6,12 (dd, $J=6,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,23-7,39 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H)

15 Ejemplos 11 y 12

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 17]



20

Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 6,66 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (2,0 ml), bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en THF, 20,7 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (2,4 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,20-2,32 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 3H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 5,47 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,00 (brs, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,75 (brs, 1H).

Síntesis de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

30 Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidruro de tributilestaño (1,87 ml), y AIBN (386 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,58-1,82 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,80 (dd, $J=15,6, 7,2\text{Hz}$, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 6,54 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H).

35 Síntesis de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-4-ona

Una disolución de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (790 mg) en metanol (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (149 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante dos horas y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se

concentró a presión reducida para obtener 760 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,52-2,15 (m, 7H), 2,44-2,69 (m, 3H), 3,30-3,36 (m, 1/3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,22 (brs, 2/3H), 5,99-6,00 (brd, J=6,4Hz, 2/3H), 6,22-6,23 (brd, J=6,4Hz, 1/3H), 7,00-7,04 (m, 4/3H), 7,15-7,18 (m, 2/3H), 7,22-7,27 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona y (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-octahidroquinolizina-4-ona (203 mg) en DMF (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente imidazol (262 mg), TBSCI (291 mg), y DMAP (9,42 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 183 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona y 31,8 mg de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona.

Los valores de propiedad de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

20 0,00 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,41-2,52 (m, 1H), 2,52-2,70 (m, 2H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,26-4,27 (m, 1H), 6,04 (brd, J=6,4Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H).

Los valores de propiedad de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona son como siguen.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

0,04 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,57-1,63 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 4H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,43-2,60 (m, 3H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 6,17-6,19 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 1,11 ml) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona (298 mg) en THF (5,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (179 mg) en THF (3 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 443 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (443 mg) en cloruro de metileno (7 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (416 µl) y cloruro de metanosulfonilo (115 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto mesílico bruto. Se añadieron metóxido de sodio (121 mg) y metanol (1,0 ml) a una disolución del compuesto mesílico bruto en THF, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 330 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

50 0,00 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,75-1,96 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 6,08-6,12 (m, 1H), 7,03-7,18 (m, 7H), 7,22-7,40 (m, 2H), 7,87 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 1,15 ml) a una disolución de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona (330 mg) en THF (5,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 232 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,16-7,34 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

El racemato (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona obtenido anteriormente (232 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,0 minutos (89 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,7 minutos (89 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,0 minutos (Ejemplo 11) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,16-7,34 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,7 minutos (Ejemplo 12) son como siguen.

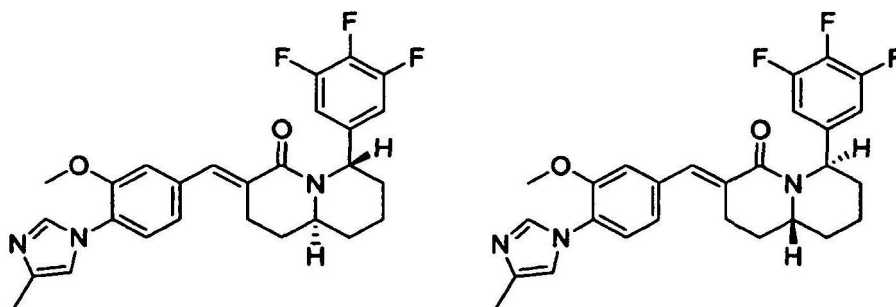
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,75-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,16-7,39 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H).

Ejemplos 13 y 14

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

(Fórmula 18)



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (1,52 ml), bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio (disolución 0,3 M en THF, 50 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (1,74 ml) según el método

descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,24-2,31 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 3H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 5,48 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,98 (brs, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

Se obtuvieron 331 mg del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidruro de tributilestaño (973 μl), y AIBN (201 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,61-1,69 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,39 (ddd, $J=14,8$, 3,2, 1,6Hz, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,81 (ddd, $J=15,2$, 7,2, 0,8Hz, 1H), 2,92 (ddd, $J=15,2$, 2,4, 1,6Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 6,45 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (331 mg) en metanol (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (64,1 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 340 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,57-1,64 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 5H), 3,28-3,35 (m, 1/2H), 3,81-3,89 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 112H), 5,91 (brd, $J=6,4\text{Hz}$, 112H), 6,15 (brd, $J=4,8\text{Hz}$, 112H), 6,80-6,94 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (161 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (450 μl) y cloruro de metanosulfonilo (125 μl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 203 mg de un compuesto mesílico bruto. Se añadió borohidruro de sodio (204 mg) a una disolución del compuesto mesílico bruto resultante (203 mg) en NMP (5,0 ml), y la disolución de la reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 2,5 horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Después se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 79 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,38-2,00 (m, 6H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,42-2,62 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 2H), 6,00-6,05 (brs, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 372 μl) a una disolución de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (79 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (66,4 mg) en THF (1 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 88 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (88 mg) en cloruro de metileno (3,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (147 μl) y cloruro de metanosulfonilo (40,9 μl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 102 ml) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la

capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 72 mg de una mezcla del aducto aldólico bruto con el compuesto del título. Se volvieron a disolver 72 mg de la mezcla resultante en cloruro de metileno (3,0 ml), y la disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (147 µl) y cloruro de metanosulfonilo (61,3 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante cuatro horas y 15 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 102 ml) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 54,0 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,51-1,80 (m, 5H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,12-6,16 (brs, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,96 (brs, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78-7,84 (brs, 1H), 7,83 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,9aS*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (54 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 50:50) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,6 minutos (18,6 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,8 minutos (21,0 mg; >95% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,6 minutos (Ejemplo 13) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,51-1,80 (m, 5H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,12-6,16 (brs, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,96 (brs, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78-7,84 (brs, 1H), 7,83 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,8 minutos (Ejemplo 14) son como siguen.

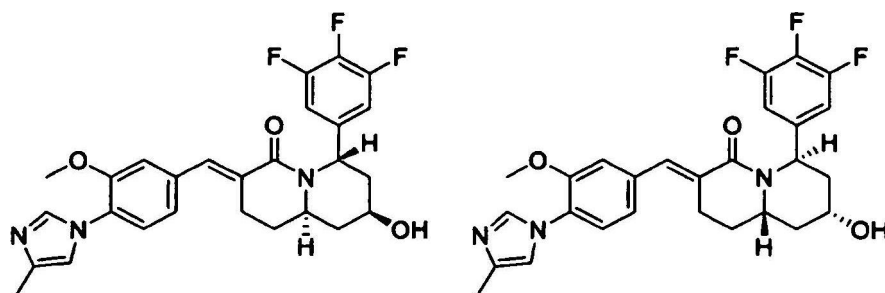
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,51-1,80 (m, 5H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,12-6,16 (brs, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,96 (brs, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78-7,84 (brs, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplos 15 y 16

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 19]



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (1,52 ml), bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio (disolución 0,3 M en THF, 50 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (1,74 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,24-2,31 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 3H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 5,48 (brd, J=8,0Hz, 1H), 5,98 (brs, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

10 Se obtuvieron 331 mg del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidruro de tributilestaño (973 μl), y AIBN (201 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

15 1,61-1,69 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,39 (ddd, J=14,8, 3,2, 1,6Hz, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,81 (ddd, J=15,2, 7,2, 0,8Hz, 1H), 2,92 (ddd, J=15,2, 2,4, 1,6Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 6,45 (brd, J=7,2Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

20 Una disolución de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (331 mg) en metanol (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (64,1 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 340 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

25 1,57-1,64 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 5H), 3,28-3,35 (m, 112H), 3,81-3,89 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 112H), 5,91 (brd, J=6,4Hz, 112H), 6,15 (brd, J=4,8Hz, 112H), 6,80-6,94 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

30 Una disolución de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (171 mg) en DMF (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente imidazol (233 mg), TBSCl (258 mg), y DMAP (6,98 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 103 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y 60,5 mg de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona.

Los valores de propiedad de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

40 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,53 (ddd, J=12,4, 8,8, 5,6Hz, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 5,99 (brd, J=7,2Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H)

Los valores de propiedad de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

45 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,38-1,47 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,82-1,99 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 332 μ l) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona (59,2 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (59,2 mg) en THF (1 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 139 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (139 mg) en cloruro de metileno (3,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (185 μ l) y cloruro de metanosulfonilo (51,3 μ l) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas y 10 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 128 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 61 mg de una mezcla del aducto aldólico bruto con el compuesto del título. Se volvieron a disolver 61 mg de la mezcla resultante en cloruro de metileno (3,0 ml), y la disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (147 μ l) y cloruro de metanosulfonilo (51,3 μ l) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante cuatro horas y 15 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 128 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 44,1 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 6,05 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,95-7,00 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)enciliden]octahidroquinolizina-4-ona

Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 144 μ l) a una disolución de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)enciliden]octahidroquinolizina-4-ona (44,1 mg) en THF (1,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 25,4 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)enciliden]octahidroquinolizina-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)enciliden]octahidroquinolizina-4-ona

El racemato (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)enciliden]octahidroquinolizina-4-ona obtenido anteriormente (25,4 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,4 minutos (13,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,2 minutos (12,1 mg; >97% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,4 minutos (Ejemplo 15) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,2 minutos (Ejemplo 16) son como siguen.

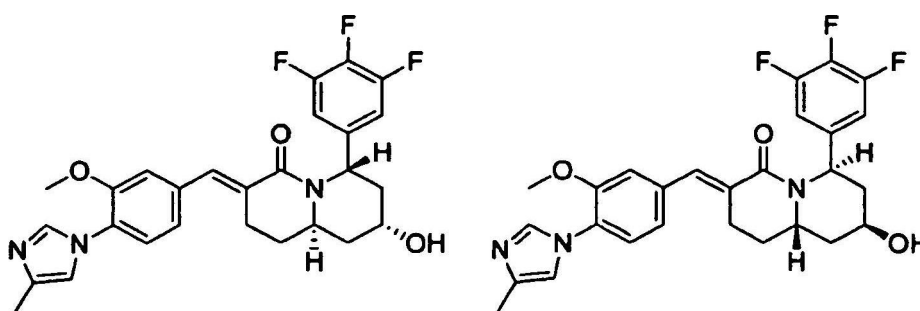
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Ejemplos 17 y 18

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-4-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 20]



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (1,52 ml), bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio (disolución 0,3 M en THF, 50 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (1,74 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,24-2,31 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 3H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 5,48 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,98 (brs, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

Se obtuvieron 331 mg del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidruro de tributilestano (973 pi), y AIBN (201 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,61-1,69 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,39 (ddd, $J=14,8, 3,2, 1,6\text{Hz}$, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,81 (ddd, $J=15,2, 7,2, 0,8\text{Hz}$, 1H), 2,92 (ddd, $J=15,2, 2,4, 1,6\text{Hz}$, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 6,45 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (331 mg) en metanol (10 ml) se enfrió hasta 0°C . Se añadió borohidruro de sodio (64,1 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 340 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,57-1,64 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, SH), 3,28-3,35 (m, 1/2H), 3,81-3,89 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1/2H), 5,91 (brd, J=6,4Hz, 1/2H), 6,15 (brd, J=4,8Hz, 1/2H), 6,80-6,94 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

- 5 Una disolución de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (171 mg) en DMF (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente imidazol (233 mg), TBSCl (258 mg), y DMAP (6,98 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 103 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y 60,5 mg de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona.

Los valores de propiedad de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):
0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,53 (ddd, J=12,4, 8,8, 5,6Hz, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 5,99 (brd, J=7,2Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H).

- 20 Los valores de propiedad de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):
0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,38-1,47 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,82-1,99 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H).

- 25 (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

- 30 Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 153 µl) a una disolución de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (47,7 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (24,9 mg) en THF (1 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 27,2 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (27,2 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (48,2 µl) y cloruro de metanosulfonilo (13,4 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 50 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 21,0 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):
0,06 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,20-6,23 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 6,95 (brs, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

- 50 Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 68,6 µl) a una disolución de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona (21,0 mg) en THF (1,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

silice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 11,5 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=1,2$, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

10 El racemato (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (11,5 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,8 minutos (4,9 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,0 minutos (4,4 mg; >99% ee).

15 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,8 minutos (Ejemplo 17) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=1,2$, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,0 minutos (Ejemplo 18) son como siguen.

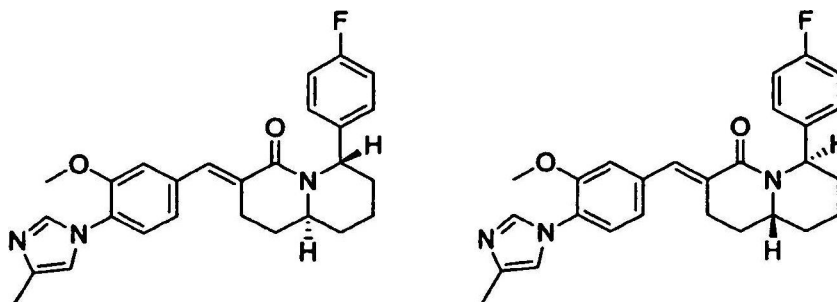
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=1,2$, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Ejemplos 19 y 20

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

30 (Fórmula 21)



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

35 Se obtuvieron 6,66 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (2,0 ml), bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en THF, 20,7 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (2,4 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,20-2,32 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 3H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 5,47 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,00 (brs, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,75 (brs, 1H).

Síntesis de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidruro de tributilestaño (1,87 ml), y AIBN (386 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,58-1,82 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,80 (dd, $J=15,6$, 7,2Hz, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 6,54 (brd, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-octahidroquinolizin-4-ona

10 Una disolución de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (790 mg) en metanol (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (149 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante dos horas y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 760 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

15 1,52-2,15 (m, 7H), 2,44-2,69 (m, 3H), 3,30-3,36 (m, 1/3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,22 (brs, 2/3H), 5,99-6,00 (brd, $J=6,4$ Hz, 2/3H), 6,22-6,23 (brd, $J=6,4$ Hz, 1/3H), 7,00-7,04 (m, 4/3H), 7,15-7,18 (m, 2/3H), 7,22-7,27 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

20 Una disolución de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-octahidroquinolizin-4-ona (760 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (2,42 ml) y cloruro de metanosulfonilo (671 μl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,12 g de un compuesto mesílico bruto. Se añadió borohidruro de sodio (547 mg) a una disolución del compuesto mesílico bruto resultante (1,12 g) en NMP (10 ml), y la disolución de la reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante dos horas y 20 minutos. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Después se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 500 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,40-1,80 (m, 6H), 1,80-2,00 (m, 3H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,41-2,60 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 6,08-6,10 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benziliden]octahidroquinolizin-4-ona

35 Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 1,75 ml) a una disolución de (6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (500 mg) en THF (10 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (437 mg) en THF (1 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 660 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (660 mg) en cloruro de metileno (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (1,19 ml) y cloruro de metanosulfonilo (330 μl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante tres horas y 20 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 1,64 g) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante una hora y 50 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 445 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,54-2,07 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,40-2,43 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,19-6,20 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,00-7,08 (m, 4H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (445 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 50:50) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,3 minutos (139 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11,2 minutos (139 mg; >97% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,3 minutos (Ejemplo 19) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, J=1,2, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11,2 minutos (Ejemplo 20) son como siguen.

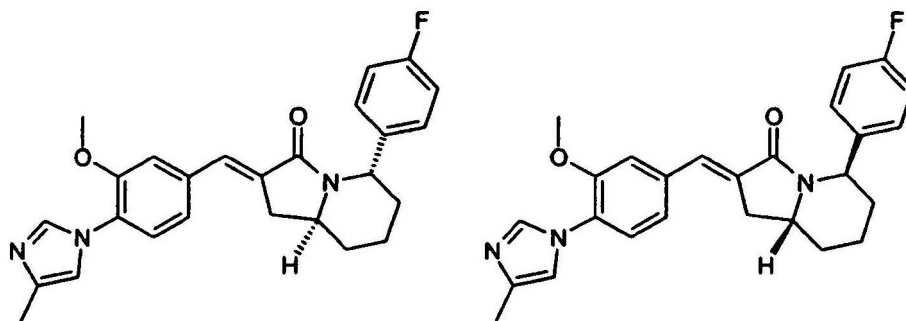
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, J=1,2, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Ejemplos 21 y 22

Síntesis de (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona y (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona

[Fórmula 22]



Síntesis de 1-(3-bromopropionil)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

A una disolución de 4-metoxipiridina (3,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió gota a gota a -40°C hasta -20°C durante 10 minutos bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 1 M en tetrahidrofurano; 27,5 ml). A esta disolución, se añadió gota a gota a -40°C hasta -20°C cloruro de 3-bromopropionilo (2,77 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en una disolución al 10% de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó durante 20 minutos, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,9 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 327 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,86 (d, J=16,4Hz, 2H), 3,00-3,30 (m, 2H), 3,67 (t, J=6,8Hz, 2H), 3,84 (t, J=6,4Hz, 1H), 5,49 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,10-7,30 (m, 2H).

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-3,7-diona

Una disolución de hidruro de tributilestaño (3,88 ml) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,56 g) en benceno (25 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 1-(3-bromopropionil)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona obtenida anteriormente (2,9 g) en benceno (60 ml) a 90°C durante cuatro horas. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se vertió

en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 600 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

5 ESI-MS; m/z 248 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,68-1,80 (m, 1H), 2,24-2,40 (m, 2H), 2,42-2,66 (m, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,95 (td, $J=2,0$, 14,8Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 5,83 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H).

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-7-hidroxihexahidroindolizin-3-ona

10 Se añadió borohidruro de sodio (230 mg) a una disolución de 5-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-3,7-diona obtenida anteriormente (500 mg) en etanol (75 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 500 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 250 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

15 1,20-2,60 (m, 9H), 3,60-3,90 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 5,35-5,55 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 2H).

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-3-ona

20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,563 ml) a una disolución de 5-(4-fluorofenil)-7-hidroxihexahidroindolizin-3-ona obtenida anteriormente (500 mg) y trietilamina (2,43 ml) en diclorometano (90 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 800 mg de un compuesto de mesilato. El compuesto de mesilato (800 mg) se disolvió en 1 metil-2-pirrolidinona (114 ml), y se le añadió borohidruro de sodio (3,0 g). La disolución de la reacción se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 270 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 234 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

30 1,20-1,32 (m, 1H), 1,48 (tq, $J=3,2$, 13,6Hz, 1H), 1,56-1,90 (m, 4H), 2,20-2,34 (m, 2H), 2,40-2,54 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 1H), 5,41 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H).

Síntesis de [5-(4-fluorofenil)-3-oxooctahidroindolizin-2-il]fosfonato de dietilo

35 Se añadió yodotrimetilsilano (0,228 ml) a una disolución de 5-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-3-ona obtenida anteriormente (170 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,544 ml) en diclorometano (2,5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (367 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con clorhídrico ácido 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 270 mg de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado resultante (270 mg) en fosfito de trietilo (5,56 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 260 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 370 $[M^+ + H]$.

45 Síntesis de (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona y (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona

50 Se añadió hidróxido de litio (26,7 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (80 mg) y [5-(4-fluorofenil)-3-oxooctahidroindolizin-2-il]fosfonato de dietilo obtenido anteriormente (100 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a hielo-agua con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 20 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (20 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase

móvil: 50% de etanol-hexano) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 27 minutos (7,2 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 33 minutos (7,2 mg; >93% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 27 minutos (Ejemplo 21) son como siguen.

ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,33 (dq, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,41 (brd, J=12,8Hz, 1H), 2,80 (td, J=3,2, 18Hz, 1H), 3,30 (ddd, J=2,8, 8,0, 18Hz, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,63 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,45 (t, J=2,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 33 minutos (Ejemplo 22) son como siguen.

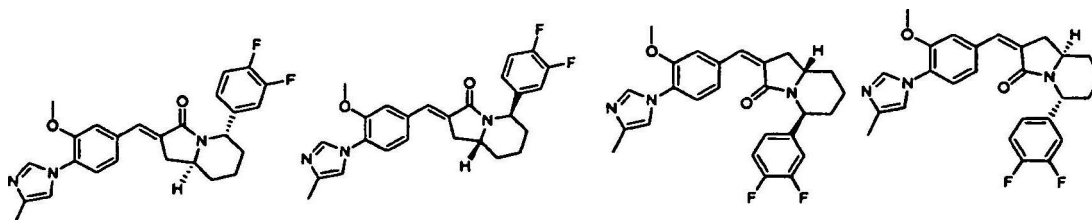
ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,33 (dq, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,41 (brd, J=12,8Hz, 1H), 2,80 (td, J=3,2, 18Hz, 1H), 3,30 (ddd, J=2,8, 8,0, 18Hz, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,63 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,45 (t, J=2,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Ejemplos 23, 24, 25, y 26

Síntesis de (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona, (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona, (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona, y (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona

[Fórmula 23]



Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)hexahidroindolizin-3,7-di-ona

A una disolución de 4-metoxipiridina (2,7 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió gota a gota a -40°C hasta -20°C durante 10 minutos bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (disolución 0,5 M en tetrahidrofurano; 50 ml). A esta disolución, se añadió gota a gota a -40°C hasta -20°C cloruro de 3-bromopropionilo (2,49 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en una disolución al 10% de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó durante 20 minutos, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 3,4 g de 1-(3-bromopropionil)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona. Una disolución de hidruro de tributilestano (5,75 ml) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,657 g) en benceno (50 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 1-(3-bromopropionil)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona obtenida anteriormente (3,4 g) en benceno (50 ml) a 90°C durante cuatro horas. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,4 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxihexahidroindolizin-3-ona

Se añadió borohidruro de sodio (644 mg) a una disolución de 5-(3,4-difluorofenil)hexahidroindolizin-3,7-diona obtenida anteriormente (1,4 g) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,5 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H].

Síntesis de 5-(3,4-difluorofenil)hexahidroindolizin-3-ona

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,58 ml) a una disolución de 5-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-hexahidroindolizin-3-ona obtenida anteriormente (1,4 g) y trietilamina (6,8 ml) en diclorometano (25,2 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,9 g de un compuesto de mesilato. El compuesto de mesilato resultante (1,9 g) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (271 ml), y se le añadió borohidruro de sodio (7,13 g). La disolución de la reacción se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 500 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20-1,32 (m, 1H), 1,45 (tq, J=3,2, 13,6Hz, 1H), 1,52-1,90 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 5,39 (d, J=5,2Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 1H).

Síntesis de [5-(3,4-difluorofenil)-3-oxooctahidroindolizin-2-il]fosfonato de dietilo

Se añadió yodotrimetilsilano (0,227 ml) a una disolución de 5-(3,4-difluorofenil)hexahidroindolizin-3-ona obtenida anteriormente (200 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,601 ml) en diclorometano (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (404 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una mezcla de hielo con una disolución de tiosulfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con clorhídrico ácido 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 320 mg de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado obtenido anteriormente (320 mg) en fosfito de trietilo (5 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 328 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona, (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona, (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona, y (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona

Se añadió hidróxido de litio (66,8 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (200 mg) y [5-(3,4-difluorofenil)-3-oxooctahidroindolizin-2-il]fosfonato de dietilo obtenido anteriormente (328 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a una mezcla de hielo con agua con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 60 mg de un racemato del isómero E del compuesto del título y 20 mg de un racemato del isómero Z del compuesto del título. El racemato resultante del isómero E (20 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: 70% de etanol-hexano) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (6,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 30 minutos (6,1 mg; >99% ee). El racemato resultante del isómero Z (20 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: 70% de etanol-hexano) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 19 minutos (3,0 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (3,0 mg; >99% ee). Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

Los valores de propiedad del compuesto del título (E) ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (Ejemplo 23) son como siguen.

ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,33 (dq, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (brd, J=14,4Hz, 1H), 2,69 (td, J=3,2, 17,6Hz, 1H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,61 (d, J=5,2Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,02-7,20 (m, 4H), 7,30 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,45 (t, J=2,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título (E) ópticamente activo con un tiempo de retención de 30 minutos (Ejemplo 24) son como siguen.

ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 1,33 (dq, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (brd, J=14,4Hz, 1H), 2,69 (td, J=3,2, 17,6Hz, 1H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,61 (d, J=5,2Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,02-7,20 (m, 4H), 7,30 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,45 (t, J=2,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título (Z) ópticamente activo con un tiempo de retención de 19 minutos (Ejemplo 25) son como siguen.

ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

10 1,34 (dq, J=3,2, 12,8Hz, 1H), 1,52 (tq, J=3,2, 12,8Hz, 1H), 1,60-1,96 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,50 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,76 (t, J=2,4Hz, 1H), 6,90-7,30 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título (Z) ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (Ejemplo 26) son como siguen.

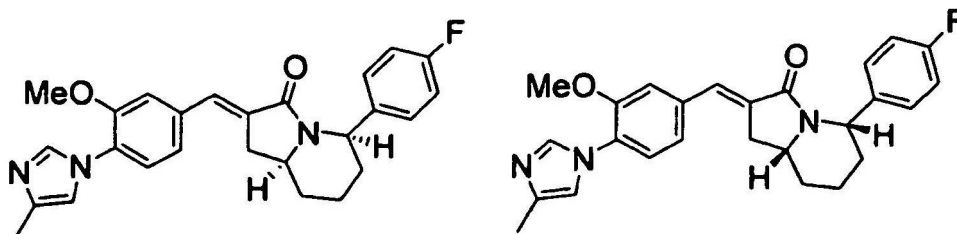
15 ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,34 (dq, J=3,2, 12,8Hz, 1H), 1,52 (tq, J=3,2, 12,8Hz, 1H), 1,60-1,96 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,50 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,76 (t, J=2,4Hz, 1H), 6,90-7,30 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplos 27 y 28

20 Síntesis de (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizina-3-ona y (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizina-3-ona

[Fórmula 24]



Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]propen-ona

25 Se añadió cloruro acrílico (0,31 ml) a una disolución de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (520 mg) y diisopropilamina (0,66 ml) en cloruro de metileno (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron cloroformo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 201 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

35 1,59-1,70 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 1H), 4,85 (dt, J=10,4, 1,2Hz, 1H), 4,93-5,01 (m, 1H), 5,03 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,50 (ddd, J=17,2, 10,4, 7,6Hz, 1H), 5,67-5,72 (m, 2H), 6,36 (dd, J=17,2, 1,6Hz, 1H), 6,60 (dd, J=17,2, 10,4Hz, 1H), 6,98 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,26 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H).

(5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-indolizina-3-ona

40 Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]propenona (201 mg) y dicloruro de triclorohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (33 mg) en cloruro de metileno (100 ml) se calentó a reflujo durante 17 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener 105 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,28-1,40 (m, 1H), 1,60-1,81 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 4,05 (brd, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 4,50 (dd, $J=9,2, 3,2\text{Hz}$, 1H), 6,03 (dd, $J=6,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,25 (dd, $J=7,2, 5,6\text{Hz}$, 2H).

Síntesis de (5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-3-ona

- 5 Se añadió óxido de platino (10 mg) a una disolución de (5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-indolizin-3-ona (105 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 87 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 234 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

- 10 Síntesis de (5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-2-yodohexahidroindolizin-3-ona

- Se añadió yodotrimetilsilano (0,08 ml) a una disolución de (5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-3-ona (87 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,2 ml) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C , y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió yodo (142 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 120 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 360 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntesis de [(5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-3-oxooctahidroindolizin-2-il]fosfonato de dietilo

- 20 Se agitó a 120°C durante 14 horas una mezcla de (5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-2-yodohexahidroindolizin-3-ona (120 mg) con fosfito de trietilo (2 ml). La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 123 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS ; m/z 370 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

- 25 Síntesis de (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden}hexahidroindolizin-3-ona

- Se añadió hidróxido de litio monohidratado (42 mg) a una disolución mixta de [(5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-3-oxooctahidroindolizin-2-il]fosfonato de dietilo (123 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (72 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (1 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 $\rightarrow$ acetato de etilo) para obtener 80 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

- 35 ESI-MS; m/z 432 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,34-1,45 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 2H), 1,91-2,15 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,25 (ddd, 16,8, 6,4, 1,6Hz, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,36 (dd, $J=10,0, 3,2\text{Hz}$, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,08 (brd, $J=9,2, 1\text{H}$), 7,20 (brs, 1H), 7,24 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,28 (dd, $J=8,8, 5,6\text{Hz}$, 2H), 7,72 (s, 1H).

- 40 Síntesis de (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden}hexahidroindolizin-3-ona y (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden}hexahidroindolizin-3-ona

- El racemato (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden}hexahidroindolizin-3-ona obtenido anteriormente (80 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (28 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26 minutos (26 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (Ejemplo 27) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,34-1,45 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 2H), 1,91-2,15 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,25 (ddd, 16,8, 6,4, 1,6Hz, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,36 (dd, J=10,0, 3,2Hz, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,08 (brd, J=9,2, 1H), 7,20 (brs, 1H), 7,24 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,72 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26 minutos (Ejemplo 28) son como siguen.

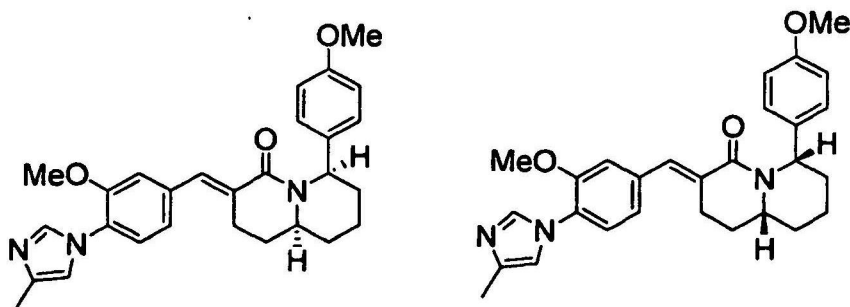
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,34-1,45 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 2H), 1,91-2,15 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,25 (ddd, 16,8, 6,4, 1,6Hz, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,36 (dd, J=10,0, 3,2Hz, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,08 (brd, J=9,2, 1H), 7,20 (brs, 1H), 7,24 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,72 (s, 1H).

Ejemplos 29 y 30

Síntesis de (E)-(6R,9aS)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 25]



Síntesis de 1-(4-metoxifenil)hepta-5,6-dienil-1-amina

Se obtuvieron 462 mg del compuesto del título a partir de (4-metoxibencil)-(4-metoxibenciliden)amina (600 mg) y 6-yodohepta-1,2-dieno (500 mg) según el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 201 [$\text{M}^+ - \text{NH}_3$].

Síntesis de (2R*,6S*)-2-(4-metoxifenil)-6-vinilpiperidina

Se añadió ácido acético (0,12 ml) a una disolución de un dímero de cloruro de alilpaladio (78 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (236 mg) en THF (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una disolución de 1-(4-metoxifenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (462 mg) en THF (10 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a 70°C durante 15 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y las capas acuosa se separó. La capa acuosa resultante se lavó con éter dietílico, y después se añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa hasta que el pH se ajustó hasta 11 o menos. Se añadió cloroformo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 320 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 218 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-metoxifenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona

Se añadió cianofosfonato de dietilo (0,67 ml) a una disolución de (2R*,6S*)-2-(4-metoxifenil)-6-vinilpiperidina (320 mg), ácido vinilacético (0,37 ml), y trietilamina (1,23 ml) en DMF (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante nueve horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano $\rightarrow$ heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 100 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 286 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-metoxifenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (100 mg) y dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (30 mg) en cloruro de metileno (50 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener 28 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,42-1,53 (m, 1H), 1,60-1,77 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,30 (t, J=4,4Hz, 1H), 5,66 (brd, J=10,0Hz, 1H), 5,82-5,88 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,8Hz, 2H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió óxido de platino (2 mg) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (28 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 23 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,34-1,44 (m, 1H), 1,47-1,86 (m, 5H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,38 (t, J=3,2Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,8,2H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-3-yodo-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió yodotrimetilsilano (0,02 ml) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona (23 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,05 ml) en cloruro de metileno (3 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (34 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 34 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 38 [M⁺+H]

Síntesis de [(6S*,9aR*)-6-(4-metoxifenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo

Una mezcla de (6R*,9aS*)-3-yodo-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona (34 mg) con fosfito de trietilo (1 ml) se agitó a 120°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 35 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 396 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidro-quinolizin-4-ona

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (11 mg) a una disolución mixta de [(6S*,9aR*)-6-(4-metoxi-fenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo (35 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (19 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y etanol (0,5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 28 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,52-1,76 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,09 (brd, J=16,0Hz, 1H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 5,56 (brt, J=3,2Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 7,04 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (brd, J=2,4Hz, 1H).

Síntesis de (E)-(6R,9aS)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidro-quinolizin-4-ona y (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (28 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención time de 19 minutos (9,8 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 32 minutos (8,6 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 19 minutos (Ejemplo 29) son como siguen.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,52-1,76 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,09 (brd, 16,0Hz, 1H), 3,75-3,84 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 5,56 (brt, J=3,2Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 7,04 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (brd, J=2,4Hz, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 32 minutos (Ejemplo 30) son como siguen.

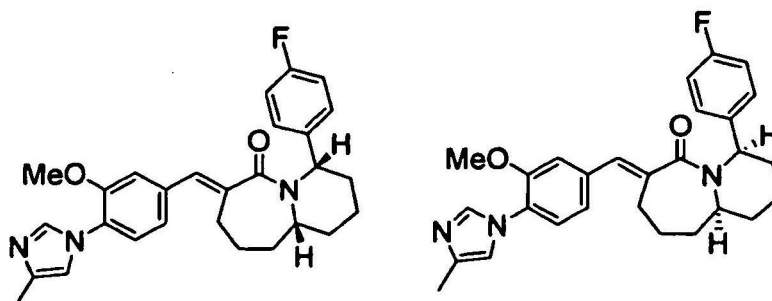
ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,52-1,76 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,09 (brd, 16,0Hz, 1H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 5,56 (brt, J=3,2Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 7,04 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (brd, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplos 31 y 32

Síntesis de (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona y (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

[Fórmula 26]



Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-4-penten-1-ona

A una disolución de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (460 mg) y diisopropilamina (0,59 ml) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió cloruro de 4-pentenoilo (0,37 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron cloroformo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 307 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 288 [M⁺+H].

Síntesis de (4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-1,3,4,7,8,10a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]azepin-6-ona

Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-4-penten-1-ona (307 mg) y dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (64 mg) en cloruro de metileno (150 ml) se calentó a reflujo durante 25 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener 146 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 260 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,46-1,78 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,45-2,47 (m, 3H), 3,26 (td, J=12,8, 5,2Hz, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 5,39-5,45 (m, 1H), 5,71-5,80 (m, 2H), 6,95 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,25 (dd, J=8,8, 5,2Hz, 2H).

Síntesis de (4R*,10aR*)-4-(4-fluorofenil)octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

- 5 Se añadió óxido de platino (10 mg) a una disolución de (4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-1,3,4,7,8,10a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]azepin-6-ona (146 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 25 horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 140 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 262 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 10 1,20-1,32 (m, 1H), 1,40-1,74 (m, 6H), 1,80-1,97 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,59-2,75 (m, 2H), 3,68 (td, J=10,0, 5,6Hz, 1H), 5,87 (d, J=6,0Hz, 1H), 6,97 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,32 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H).

Síntesis de (4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-yodooctahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

- 15 Se añadió yodotrimetilsilano (0,11 ml) a una disolución de (4R*,10aR*)-4-(4-fluorofenil)octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona (140 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,28 ml) en cloruro de metileno (15 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (204 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 208 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

- 20 ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

Síntesis de [(4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azepin-7-il]fosfonato de dietilo

- 25 Una mezcla de (4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-yodooctahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona (208 mg) con fosfito de trietilo (2 ml) se agitó a 120°C durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 213 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 398 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(4S*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

- 30 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (68 mg) a una disolución mixta de [(4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azepin-7-il]fosfonato de dietilo (213 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (116 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) y etanol (1,5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 125 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 460 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 40 1,37-1,46 (m, 1H), 1,49-1,75 (m, 4H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 5,84 (dd, J=7,2, 2,4Hz, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,99 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,02 (brs, 1H), 7,04 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,4, 1,6Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,81 (brs, 1H).

Síntesis de (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona y (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

- 45 El racemato (E)-(4S*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona obtenido anteriormente (60 mg) se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 8:2), para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 12 minutos (7,9 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 15 minutos (7,7 mg; >94% ee).

- 50 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 12 minutos (Ejemplo 31) son como siguen.

ESI-MS; m/z 460[M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,37-1,46 (m, 1H), 1,49-1,75 (m, 4H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 5,84 (dd, J=7,2, 2,4Hz, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,99 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,02 (brs, 1H), 7,04 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,4, 1,6Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,81 (brs, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 15 minutos (Ejemplo 32) son como siguen.

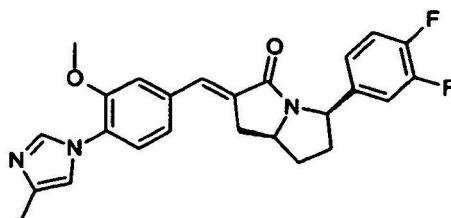
ESI-MS; m/z 460 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,37-1,46 (m, 1H), 1,49-1,75 (m, 4H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 5,84 (dd, J=7,2, 2,4Hz, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,99 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,02 (brs, 1H), 7,04 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,4, 1,6Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,8, 5,6Hz, 2H), 7,81 (brs, 1H).

Ejemplo 33

Síntesis de (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona

[Fórmula 27]



Síntesis de (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de metilo

A una disolución de éster 2-metílico éster 1-terc-butílico del ácido (S)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,5 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota a -40°C durante 10 minutos bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (disolución 0,5 M en tetrahidrofurano; 50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante dos horas. Se añadió agua a la disolución en pequeñas porciones, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 8,0 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS:m/z 380 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,41 (s, 9H), 1,75-2,12 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 1H), 2,92-3,16 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,90-7,85 (m, 3H).

Síntesis de éster 2-metílico éster 1-terc-butílico del ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (92,3 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de metilo (8,0 g) en acetato de etilo (90 ml) a temperatura ambiente, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 5,4 g de un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Se le añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 4,8 g de un aceite rojo pálido. El aceite rojo pálido resultante (1 g) se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 130 mg) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un aceite amarillo. El aceite amarillo resultante se disolvió en DMF (20 ml). Se añadieron trietilamina (1,87 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,96 g) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,83 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 364 [M⁺+Na], RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm):

1,18 y 1,40 (s, 9H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,20-4,50 (m, 1H), 4,73-4,95 (m, 1H), 7,10-7,28 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 1H), 7,52-7,70 (m, 1H).

Síntesis de (E)-(2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se añadió borohidruro de litio (212 mg) a una disolución de éster 2-metilico éster 1-terc-butilico del ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,83 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un compuesto alcohólico. Se añadió gota a gota DMSO (0,34 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,41 ml) en diclorometano (15 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (1,0 g) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (3,11 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un compuesto alcohólico. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,272 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (1,86 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (1,0 g) en DMF (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,95 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 390 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 25 1,10-1,60 (m, 9H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,40-5,00 (m, 2H), 6,03 (d, J=14,8Hz, 1H), 6,90-7,20 (m, 4H).

Síntesis de (2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 124 mg) a una disolución de (E)-(2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g) en acetato de etilo (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,90 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 392 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 35 1,10-1,50 (m, 9H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,36-2,50 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 4,10-4,90 (m, 1H), 6,90-7,25 (m, 3H).

Síntesis de (5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrolidin-3-ona

- 40 Se disolvió (2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g) en acetato de etilo (10 ml). Se le añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante tres horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,2 g de un aceite amarillo. El aceite amarillo resultante se disolvió en etanol (10 ml). Se le añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante dos horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (40 ml). Se le añadió cloruro de tionilo (2,55 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (10 ml), seguido de adición de una disolución 5 N de hidróxido de sodio (10 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 620 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 238 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,55-1,70 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 4,61 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,89-7,02 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H).

Síntesis de [(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexahidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietilo

Se añadió yodotrimetilsilano (0,17 ml) a una disolución de (5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrolidin-3-ona (210 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,451 ml) en diclorometano (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (303 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 320 mg de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado resultante (320 mg) en fosfito de trietilo (5 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 328 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30-1,40 (m, 6H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 1H), 4,00-4,30 (m, 5H), 9,64 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,90-7,17 (m, 3H).

Síntesis de (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona

Se añadió hidróxido de litio (66,8 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (200 mg) y [(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexahidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietilo (328 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a hielo-agua con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 300 mg de un producto bruto del compuesto del título. El producto bruto (15 mg) se volvió a refinar mediante una columna de resolución óptica preparativa (CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm), sistema etanol-hexano) para obtener 6,0 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

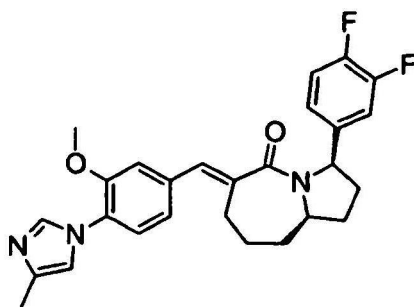
ESI-MS; m/z 436 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,84 (m, 1H), 2,11 (dd, J=12,8, 7,2Hz, 1H), 2,18 (quint, J=6,0Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,60-2,76 (m, 1H), 2,93 (ddd, J=3,6, 6,8, 16,4Hz, 1H), 3,40 (ddd, J=2,0, 5,4, 16,4Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,11 (sext, J=6,0Hz, 1H), 4,79 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,09 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,2Hz, 1H).

Ejemplo 34

Síntesis de (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

[Fórmula 28]



Síntesis de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-[(E)-4-metoxycarbonil-3-butenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de (2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota a una disolución de hidruro de litio y aluminio (0,268 g) en tetrahidrofurano (75 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron secuencialmente agua (0,27 ml), una disolución al 15% de hidróxido de sodio (0,27 ml), y agua (0,81 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. Después la sal inorgánica precipitada en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró para obtener 1,8 g de un compuesto alcohólico. Se añadió gota a gota DMSO (0,678 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,819

ml) en diclorometano (40 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Una disolución del compuesto alcohólico obtenido anteriormente (1,8 g) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a -60°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (6,21 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g de un compuesto aldehídico. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,278 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (1,27 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución del aldehído resultante (1,8 g) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,3 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,00-1,50 (m, 9H), 1,56-1,90 (m, 3H), 1,96-2,16 (m, 2H), 2,20-2,44 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 5,92 (d, J=15,6Hz, 1H), 7,00-7,25 (m, 4H).

Síntesis de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,376 g) a una disolución de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-((E)-4-metoxycarbonil-3-butenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g) en acetato de etilo (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,3 g del compuesto del título.

ESI-MS; m/z 420 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,00-2,10 (m, 18H), 2,26-2,40 (m, 1H), 2,37 (t, J=7,2Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 7,00-7,26 (m, 3H).

Síntesis de (3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3,16 ml) se añadió a una disolución de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g) en acetato de etilo (10 ml). La disolución de la reacción se agitó a 50°C durante tres horas y después se concentró a presión reducida para obtener 0,24 g de un aceite amarillo. Una disolución 5 N de hidróxido de sodio (2,0 ml) se añadió a una disolución del aceite amarillo resultante (0,24 g) en etanol (3,2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante dos horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (13,5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (0,86 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (10 ml). Se añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio (5 ml) a la disolución. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,62 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 531 [2M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,46-1,74 (m, 4H), 1,86-2,22 (m, 6H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,66 (dd, J=7,2, 14,4Hz, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 5,25 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H).

Síntesis de [(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctahidropirrol[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió yodotrimetilsilano (0,109 ml) a una disolución de (3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona (0,15 g) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,29 ml) en diclorometano (3,57 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,194 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,25 g de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado resultante (0,25 g) en fosfito de trietilo (7 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,25 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 402 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (0,0668 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,20 g) y [(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctahidropirrol[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de dietilo (0,25 g) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a hielo-agua con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,20 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

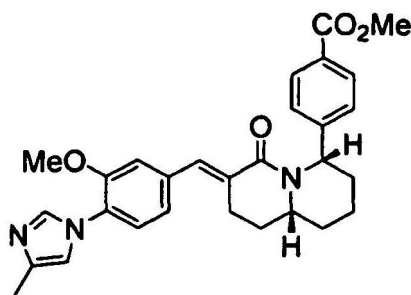
ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-2,40 (m, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,98 (m, 1H), 5,28-5,34 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,98-7,18 (m, 6H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 35

Síntesis de (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoato de metilo

(Fórmula 29)



Síntesis de 1-(4-carbometoxifenil)hepta-5,6-dienil-1-amina

Se obtuvieron 595 mg del compuesto del título a partir de (4-carbometoxibencil)-(4-carbometoxibenciliden)amina (985 mg) y 6-yodohepta-1,2-dieno (723 mg) según el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 229 [M⁺-NH₃].

Síntesis de (2R*,6S*)-2-(4-carbometoxifenil)-6-vinilpiperidina

Se añadió ácido acético (0,2 ml) a una disolución de un dímero de cloruro de alilpaladio (116 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (350 mg) en THF (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una disolución de 1-(4-carbometoxifenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (595 mg) en THF (10 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a 70°C durante 18 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa resultante se lavó con éter dietílico, y después se añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa hasta que el pH se ajustó hasta 11 o menos. Se añadió cloroformo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 422 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 246 [M⁺+H].

Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-carbometoxifenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona

Se añadió cianofosfonato de dietilo (0,78 ml) a una disolución de (2R*,6S*)-2-(4-carbometoxifenil)-6-vinilpiperidina (422 mg), ácido vinilacético (0,44 ml), y trietilamina (1,44 ml) en DMF (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 281 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS ; m/z 314 [M⁺+H].

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

- 5 Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-carbometoxifenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (281 mg) y dicloruro de triclorohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (53 mg) en cloruro de metileno (150 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener 145 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 286 [M⁺+H].

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona

- 15 Se añadió óxido de platino (10 mg) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (145 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 125 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 288 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 20 1,25-1,37 (m, 1H), 1,46-1,64 (m, 3H), 1,70-1,86 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,47-2,53 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,40 (t, J=3,6Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,4Hz, 2H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3-yodoctahidroquinolizin-4-ona

- 25 Se añadió yodotrimetilsilano (0,1 ml) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona (125 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,23 ml) en cloruro de metileno (10 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (166 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 180 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

- 30 ESI-MS; m/z 414 [M⁺+H]

Síntesis de [(6S*,9aR*)-6-(4-carbometoxifenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo

- 35 Una mezcla de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3-yodoctahidroquinolizin-4-ona (180 mg) con fosfito de trietilo (2 ml) se agitó a 120°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 185 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 424 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoato de metilo

- 40 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (55 mg) a una disolución mixta de [(6S*,9aR*)-6-(4-carbometoxifenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo (185 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (94 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (1 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 191 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

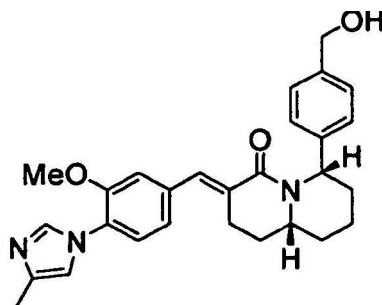
ESI-MS; m/z 486 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 50 1,30-1,42 (m, 1H), 1,48-1,80 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 3,12 (brd, J=16,0Hz, 1H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 5,56 (brt, J=3,6Hz, 1H), 6,93 (brs, 1H), 7,02 (dd, J=1,2Hz, 1H), 7,05 (dd, J=9,2, 1,2Hz, 1H), 7,25 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,72 (d, J=0,8Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,0Hz, 2H).

Ejemplo 36

Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 30]



Se añadió hidruro de litio y aluminio (4 mg) a una disolución de (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il)benzoato de metilo (50 mg) en THF (1 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante dos horas. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 24 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

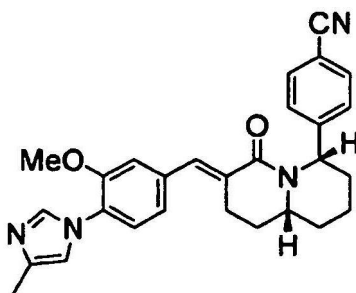
ESI-MS: m/z 458 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,36-1,46 (m, 1H), 1,53-1,78 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 3,11 (brd, J=15,6Hz, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,55 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,04 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,0, 1,2Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,0Hz, 3H), 7,33 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,74 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,81 (d, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplo 37

Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 31]



Se añadió peryodinato Dess-Martin (37 mg) a una disolución de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona (20 mg) en cloruro de metileno (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto aldehídico bruto. Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (9 mg) y acetato de sodio (11 mg) a una disolución del compuesto aldehídico bruto resultante en etanol (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de oxima bruto. A una disolución del compuesto de oxima bruto resultante en THF (5 ml), se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (70 mg), y la disolución de la reacción se calentó hasta reflujo durante cinco horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución:

heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 6 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

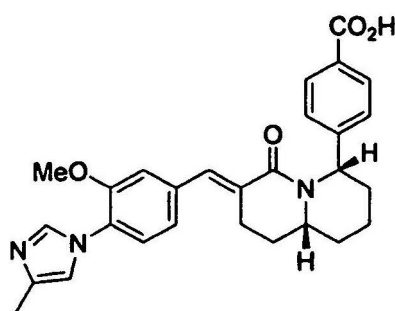
ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 1,25-1,40 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 1H), 1,62-1,85 (m, 3H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,13-2,32 (m, 2H) 2,33 (s, 3H), 2,67-2,77 (m, 1H), 3,11 (brd, J=16,4Hz, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,50 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,02 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 1,2Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,62 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,77 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

Ejemplo 38

10 Síntesis de ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoico

[Fórmula 32]



15 Se añadió una disolución 2 N de hidróxido de sodio (1 ml) a una disolución de (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoato de metilo (80 mg) en metanol (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (1 ml) a la disolución de la reacción, y la disolución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol = 5:1) para obtener 77 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

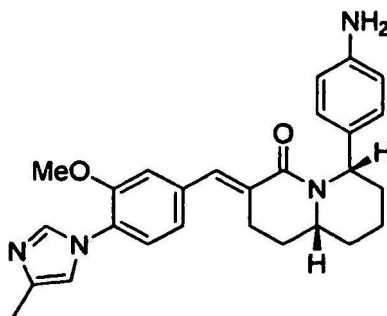
ESI-MS; m/z 472 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

20 1,33-1,44 (m, 1H), 1,52-1,84 (m, 4H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,11 (brd, J=16,0Hz, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,58 (brs, 1H), 6,97 (brs, 1H), 7,06 (brs, 1H), 7,07 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,81 (brs, 1H), 8,02 (d, J=8,4Hz, 2H), 8,10 (brs, 1H).

Ejemplo 39

25 Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidro-quinolizin-4-ona

[Fórmula 33]



30 Una disolución de ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoico (58 mg), difenilfosforilazida (51 mg), y trietilamina (0,026 ml) en tolueno (3 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (3 ml) al residuo, y la disolución de la reacción se calentó a reflujo durante una hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se ajustó hasta pH 11 o menos mediante una disolución 5 N de hidróxido de sodio, seguido de extracción con

cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener 9 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

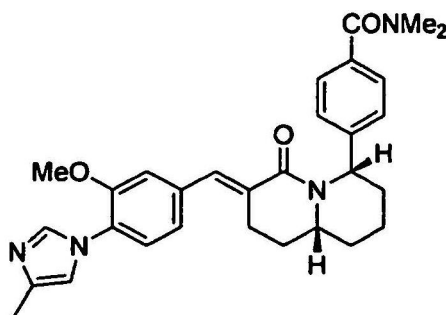
5 ESI-MS; m/z 443 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,22-1,32 (m, 1H), 1,47-1,78 (m, 4H), 1,82-2,01 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,13 (brd, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,01 (brs, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,05 (brd, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,81 (brs, 2H).

Ejemplo 40

10 Síntesis de (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula 34]



15 Se añadieron secuencialmente IPEA (0,03 ml), HOBT (10 mg), y EDC (14 mg) a una disolución de ácido (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il)benzoico (22 mg) y dimetil-amina (disolución 2 M en THF, 0,12 ml) en DMF (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, la disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 100°C durante seis horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 19 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

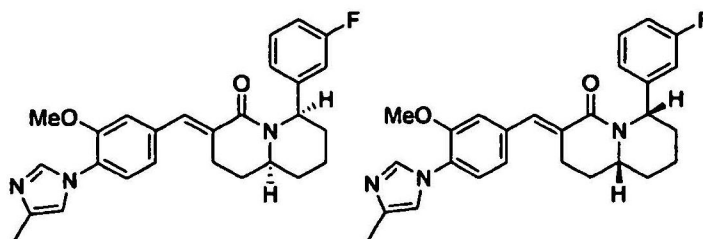
ESI-MS; m/z 499 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

25 1,32-1,43 (m, 1H), 1,47-1,77 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,99 (brs, 3H), 3,05-3,16 (m, 4H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,58 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,04 (brs, 1H), 7,06 (brd, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,75 (brs, 1H), 7,81 (d, $J=2,4$ Hz, 1H).

Ejemplos 41 y 42

30 Síntesis de (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 35]



Síntesis de 1-(3-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina

Se obtuvieron 765 mg del compuesto del título a partir de (3-fluorobencil)-(3-fluorobenciliden)amina (913 mg) y 6-yodohepta-1,2-dieno (904 mg) según el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,27-1,52 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 3,92 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 4,65 (dt, $J=6,8,3,2\text{Hz}$, 2H), 5,05 (quintete, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,09 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H).

Síntesis de (2R*,6S*)-2-(3-fluorofenil)-6-vinilpiperidina

10 Se añadió ácido acético (0,22 ml) a una disolución de un dímero de cloruro de alilpaladio (136 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (426 mg) en THF (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una disolución de 1-(3-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (765 mg) en THF (40 ml) se añadió a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 70°C durante 14 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 2 N a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa resultante se lavó con éter dietílico, y después se añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa con enfriamiento con hielo hasta que el pH se ajustó hasta 11 o menos. Se añadió cloroformo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 748 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 206 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,30-1,60 (m, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 5,04 (brd, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 5,20 (brd, $J=17,2\text{Hz}$, 1H), 5,91 (ddd, $J=17,2, 10,4, 6,8\text{Hz}$, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 1H).

Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(3-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona

25 Se añadió cianofosfonato de dietilo (1,78 ml) a una disolución de (2R*,6S*)-2-(3-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (748 mg), ácido vinilacético (0,96 ml), y trietilamina (3,1 ml) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 587 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 274 [$\text{M}^+ + \text{H}$], RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

35 1,58-1,66 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 4H), 2,37-2,46 (m, 1H), 3,25 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 4,85 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 2H), 5,03 (d, $J=17,2\text{Hz}$, 1H), 5,12-5,24 (m, 2H), 5,50 (ddd, $J=17,2, 10,0, 7,2\text{Hz}$, 1H), 5,58-5,82 (m, 1H), 5,98-6,10 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 7,01 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

40 Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(3-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (587 mg) y dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (92 mg) en cloruro de metileno (250 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se le añadió trietilamina (0,5 ml), y la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 460 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 246 [$\text{M}^+ + \text{H}$], RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

45 1,39-1,54 (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,94-3,12 (m, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 5,34 (t, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 5,68 (brd, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 5,84-5,90 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

50 Se añadió óxido de platino (20 mg) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (460 mg) en metanol (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

(disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 383 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 1,29-1,42 (m, 1H), 1,47-1,65 (m, 3H), 1,69-1,87 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 1H), 5,40 (brt, J=4,0Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3-yodooctahidroquinolizin-4-ona

10 Se añadió yodotrimetilsilano (0,34 ml) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (383 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,82 ml) en cloruro de metileno (15 ml) con enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió yodo (590 mg) a la disolución de la reacción con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 597 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H].

Síntesis de [(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo

20 Una mezcla de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3-yodooctahidroquinolizin-4-ona (597 mg) con fosfito de trietilo (6 ml) se agitó a 120°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 670 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

25 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (220 mg) a una disolución mixta de [(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo (670 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (378 mg) en tetrahydrofurano (15 ml) y etanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, que se lavó después secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 583 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

35 1,34-1,47 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 4H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,54 (brs, 1H), 6,88-6,99 (m, 3H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,82 (brd, J=2,4Hz, 1H), 7,91 (brs, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

40 El racemato (E)-(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (20 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM IA, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26 minutos (7,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 34 minutos (6,7 mg; >99% ee).

45 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26 minutos (Ejemplo 41) son como siguen.

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

50 1,39-1,47 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 4H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,54 (brs, 1H), 6,88-6,99 (m, 3H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,82 (brd, J=2,9Hz, 1H), 7,91 (brs, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 34 minutos (Ejemplo 42) son como siguen.

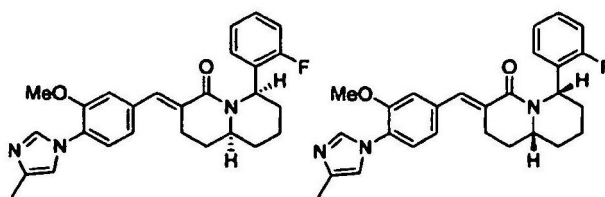
ESI-MS; m/z 446 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

5 1,34-1,47 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 4H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,54 (brs, 1H), 6,88-6,99 (m, 3H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,82 (brd, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,91 (brs, 1H).

Ejemplos 43 y 44

Síntesis de (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona y (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

10 [Fórmula 36]



Síntesis de 1-(2-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina

15 Se obtuvieron 617 mg del compuesto del título a partir de (2-fluorobencil)-(2-fluorobenciliden)amina (890 mg) y 6-yodohepta-1,2-dieno (881 mg) según el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,31-1,43 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H), 1,68-1,84 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 4,21 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 4,64 (dt, $J=6,8$, 3,2Hz, 2H), 5,06 (quintete, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H).

Síntesis de (2R*,6S*)-2-(2-fluorofenil)-6-vinilpiperidina

20 Se añadió ácido acético (0,17 ml) a una disolución de un dímero de cloruro de alilpaladio (110 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (344 mg) en THF (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una disolución de 1-(2-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (617 mg) en THF (30 ml) se añadió a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 70°C durante 14 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente.

25 Después se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 2 N a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa resultante se lavó con éter dietílico, y después se añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa con enfriamiento con hielo hasta que el pH se ajustó hasta 11 o menos. Se añadió cloroformo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 518 mg del compuesto del título. Los valores de

30 propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS: m/z 206 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,28-1,68 (m, 3H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 4,09 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 5,85-5,97 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H).

35 Síntesis de 1-[(2R*,6S*)-2-(2-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona

Se añadió cianofosfonato de dietilo (1,23 ml) a una disolución de (2R*,6S*)-2-(2-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (518 mg), ácido vinilacético (0,66 ml), y trietilamina (2,1 ml) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 442 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 274 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,50-1,64 (m, 1H), 1,74-2,05 (m, 4H), 2,10-2,21 (m, 1H), 3,03 (brdd, J=16,4, 5,6Hz, 1H), 3,16 (dd, J=16,0, 6,8Hz, 1H), 5,01-5,16 (m, 4H), 5,20 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,46-5,57 (m, 1H), 5,82-6,02 (m, 2H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H).

Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

- 5 Una disolución de 1-[(2R*,6S*)-2-(2-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (442 mg) y dicloruro de triclohexil-fosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]rutenio (IV) (69 mg) en cloruro de metileno (180 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se le añadió trietilamina (0,5 ml), y la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 368 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 246 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,40-1,55 (m, 1H), 1,60-1,83 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,91-3,10 (m, 2H), 4,31-4,41 (m, 1H), 5,47 (brt, J=4,0Hz, 1H), 5,68 (dd, J=10,0, 0,8Hz, 1H), 5,80-5,88 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H).

- 15 Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

- 20 Se añadió óxido de platino (16 mg) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (368 mg) en metanol (8 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 309 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,25-1,40 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 2H), 1,72-1,87 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,37-2,56 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H), 5,53 (t, J=4,0Hz, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H).

- 25 Síntesis de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3-yodooctahidroquinolizin-4-ona

- 30 Se añadió yodotrimetilsilano (0,28 ml) a una disolución de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (309 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,66 ml) en cloruro de metileno (12 ml) con enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió yodo (476 mg) a la disolución de la reacción con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 500 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H].

- 35 Síntesis de [(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo

Una mezcla de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3-yodooctahidroquinolizin-4-ona (500 mg) con fosfito de trietilo (6 ml) se agitó a 120°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 501 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

- 40 ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

- 45 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (169 mg) a una disolución mixta de [(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo (501 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (290 mg) en tetrahydrofurano (12 ml) y etanol (4 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, que se lavó después secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 483 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,29-1,43 (m, 1H), 1,61-1,90 (m, 4H), 2,04-2,32 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,68 (brs, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,76 (brd, J=2,8Hz, 1H), 7,85 (brs, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (20 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (7,6 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 33 minutos (7,8 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (Ejemplo 43) son como siguen.

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,29-1,43 (m, 1H), 1,61-1,90 (m, 4H), 2,04-2,32 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,68 (brs, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,76 (brd, J=2,8Hz, 1H), 7,85 (brs, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 33 minutos (Ejemplo 44) son como siguen.

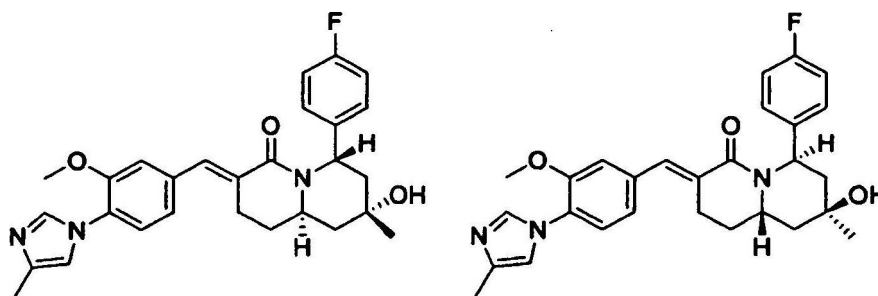
ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,29-1,43 (m, 1H), 1,61-1,90 (m, 4H), 2,04-2,32 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,68 (brs, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,76 (brd, J=2,8Hz, 1H), 7,85 (brs, 1H).

Ejemplos 45 y 46

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 37]



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 6,66 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (2,0 ml), bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en THF, 20,7 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (2,4 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,20-2,32 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 3H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 5,47 (brd, J=8,0Hz, 1H), 6,00 (brs, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,75 (brs, 1H).

Síntesis de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidruro de tributilestano (1,87 ml), y AIBN (386 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,58-1,82 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,80 (dd, J=15,6, 7,2Hz, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 6,54 (brd, J=7,2Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a una disolución de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (1,0 g) en THF (15 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante 50 minutos. Debido a que el material de partida no desapareció, se añadió adicionalmente bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 30 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener una mezcla del material de partida con el compuesto del título. Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a una disolución de la mezcla resultante en THF (15 ml) de nuevo con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener una mezcla del material de partida con el compuesto del título. Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a una disolución de la mezcla obtenida nuevamente en THF (15 ml) de nuevo con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante 1,5 horas. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 760 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,26 (s, 3H), 1,56-1,68 (m, 3H), 1,80-2,01 (m, 3H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,42-2,64 (m, 3H), 3,79-3,85 (m, 1H), 6,06 (brd, J=6,8Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

Se añadieron trietilamina (201 µl) y TBSOTf (286 mg) a una disolución de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona (100 mg) en THF (1,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora y 50 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 116 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,72 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,68-1,89 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 3H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 6,11 (brd, J=6,8Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 434 µl) a una disolución de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona (116 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (83,2 mg) en THF (2,0 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 105,3 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (105,3 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (145 µl) y cloruro de metanosulfonilo (40 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante una hora y 10 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 334 mg) y metanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante una hora y 20 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución:

sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 102 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,71 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,78-1,92 (m, 3H), 2,08 (dd, J=7,2,14,4,1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,94-3,10 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 6,15 (brd, J=6,4Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 5H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 404 μl) a una disolución de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona (102 mg) en THF (2,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 66,4 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,64-1,78 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,95-2,52 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 6,16 (brd, J=6,4Hz, 1H), 6,95 (t, J=1,2Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,75 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (66,4 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,7 minutos (27,2 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,9 minutos (28,5 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,7 minutos (Ejemplo 45) son como siguen.

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,64-1,78 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 6,16 (brd, J=6,4Hz, 1H), 6,95 (t, J=1,2Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,75 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,9 minutos (Ejemplo 46) son como siguen.

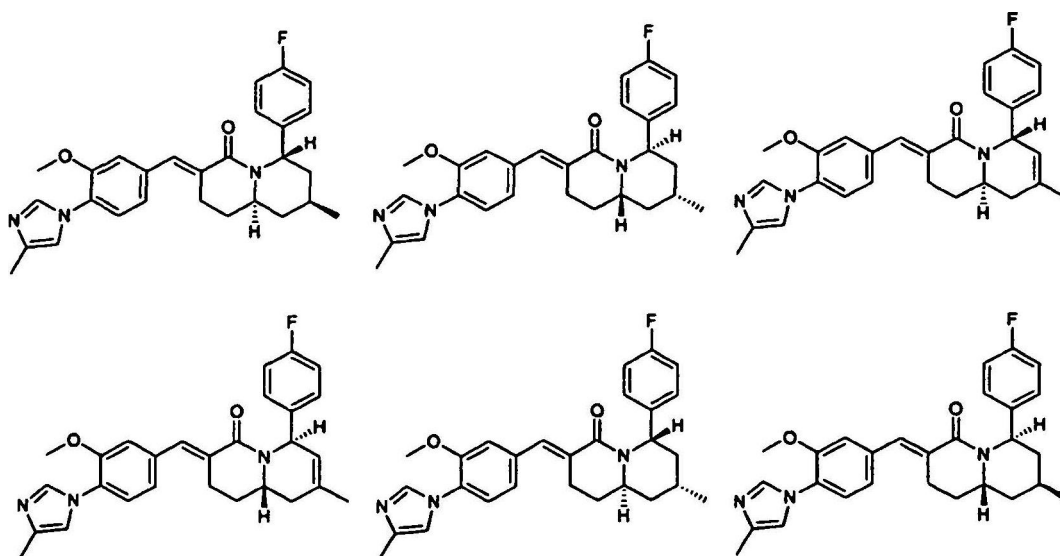
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,64-1,78 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 6,16 (brd, J=6,4Hz, 1H), 6,95 (t, J=1,2Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,75 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplos 47, 48, 49, 50, 51, y 52

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona, y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 38]



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 6,66 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (2,0 ml), bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en THF, 20,7 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (2,4 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,20-2,32 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 3H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 5,47 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,00 (brs, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,75 (brs, 1H).

Síntesis de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-di-ona

Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidruro de tributilestaño (1,87 ml), y AIBN (386 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,58-1,82 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,39-2,39 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,80 (dd, $J=15,6$, 7,2Hz, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 6,54 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a una disolución de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (1,0 g) en THF (15 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante 50 minutos. Debido a que el material de partida no desapareció, se añadió adicionalmente bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 30 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener una mezcla del material de partida con el compuesto del título. Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a una disolución de la mezcla resultante en THF (15 ml) de nuevo con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener una mezcla del material de partida con el compuesto del título. Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,96 M en THF, 5,98 ml) a una disolución de la mezcla obtenida nuevamente en THF (15 ml) de nuevo con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante 1,5 horas. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-

acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 760 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,26 (s, 3H), 1,56-1,68 (m, 3H), 1,80-2,01 (m, 3H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,42-2,64 (m, 3H), 3,79-3,85 (m, 1H), 6,06 (brd, J=6,8Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona, y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona

Se añadieron trietilamina (302 µl) y cloruro de metanosulfonilo (84 µl) a una disolución de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona (100 mg) en cloruro de metileno (3,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 72,0 mg de una mezcla de compuesto olefínico bruto. Se añadió óxido de platino (10,0 mg) a una disolución de la mezcla de compuesto olefínico bruto resultante (72,0 mg) en metanol (5,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 0,4 MPa a temperatura ambiente durante 31 horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 70,6 mg de una mezcla de un compuesto reducido bruto con el compuesto olefínico del material de partida. Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 396 µl) a una disolución de la mezcla resultante del compuesto reducido bruto con el compuesto olefínico del material de partida (70,6 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (75,9 mg) en THF (2,0 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora y 10 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 39,5 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto resultante (39,5 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (69 µl) y cloruro de metanosulfonilo (19,2 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron mMetóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 320 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 23,1 mg de una mezcla de tres racematos del compuesto del título. La mezcla de racematos resultante se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener un compuesto ópticamente activo de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona con un tiempo de retención de 5,9 minutos (2,1 mg; >99% ee) y un compuesto ópticamente activo de la misma con un tiempo de retención de 8,8 minutos (1,6 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,9 minutos (Ejemplo 47) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,98 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,21-6,26 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,84 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 8,8 minutos (Ejemplo 48) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,98 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,21-6,26 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,84 (s, 1H).

Adicionalmente, se obtuvieron un compuesto ópticamente activo de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona con un tiempo de retención de 9,8

minutos (3,6 mg; >99% ee) y un compuesto ópticamente activo con un tiempo de retención de 17,1 minutos (3,1 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,8 minutos (Ejemplo 49) son como siguen.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,71-1,78 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,60-5,64 (m, 1H), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

10 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 17,1 minutos (Ejemplo 50) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,71-1,78 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,60-5,64 (m, 1H), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

15 La (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona que no se pudo separar en la operación anterior se separó mediante CHIRALFAK™ IA, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener un compuesto ópticamente activo con un tiempo de retención de 11,2 minutos (3,1 mg; >99% ee) y un compuesto ópticamente activo con un tiempo de retención de 16,8 minutos (1,1 mg; >99% ee).

20 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11,2 minutos (Ejemplo 51) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,01 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,82-2,18 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,76-2,92 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,55 (dd, J=10, 7,6Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 4H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,74-7,77 (m, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 16,8 minutos (Ejemplo 52) son como siguen.

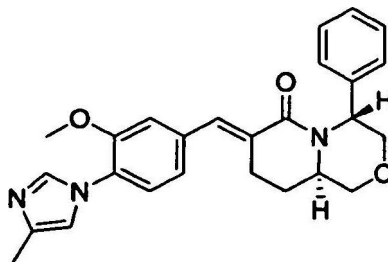
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

30 1,01 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,82-2,18 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,76-2,92 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,55 (dd, J=10, 7,6Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 4H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,74-7,77 (m, 1H).

Ejemplo 53

Síntesis de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

35 [Fórmula 39]



Síntesis de (4R,9aR)-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

40 Una disolución de (S)-1-[(R)-2-hidroxi-1-feniletil]-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo (400 mg) que es un compuesto conocido descrito en el documento (véase European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol. 23, p. 4823-4829) en ácido clorhídrico saturado-etanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se

concentró a presión reducida para obtener 452 mg de un compuesto de éster bruto. Se añadió borohidruro de sodio (440 mg) a una disolución del compuesto de éster bruto resultante (452 mg) en metanol (10 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora y 50 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 166 mg de un compuesto diólico. Se añadieron trietilamina (145 µl) y cloruro de p-toluenosulfonilo (99,1 mg) a una disolución del compuesto diólico resultante (108 mg) en cloruro de metileno (4,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La disolución de la reacción se añadió gota a gota a una disolución de terc-butoxido de potasio (97,2 mg) en THF (4,0 ml) con enfriamiento con hielo. Después se añadió terc-butoxido de potasio (194 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante tres horas y 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 23,3 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28-1,38 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 3,27 (dd, J=11,2, 11,2Hz, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 4,49 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,80 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,51-7,53 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 118 µl) a una disolución de (4R,9aR)-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (27,3 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (38,3 mg) en THF (1,0 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 35 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 37,1 mg de un compuesto alcohólico. Una disolución del compuesto alcohólico resultante (37,1 mg) en cloruro de metileno (2,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (69,3) y cloruro de metanosulfonilo (19,2 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 160 mg) y metanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 14,5 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

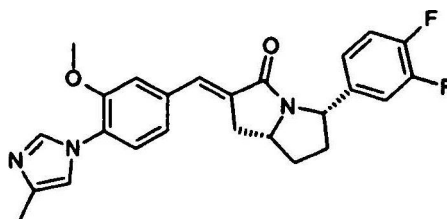
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 3,31 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 2H), 4,54 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,92 (brd, J=3,2Hz, 1H), 6,91-7,01 (m, 3H), 7,21-7,39 (m, 4H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,83 (m, 1H).

Ejemplo 54

Síntesis de (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona

[Fórmula 40]



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (6,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota a -40°C durante 10 minutos bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (disolución 0,5 M en tetrahidrofurano; 50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante dos horas. Se añadió agua a la disolución en pequeñas porciones, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 8,3 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 394 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,28 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 2H), 4,21 (q, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,70-7,83 (m, 2H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (95,8 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (8,3 g) en acetato de etilo (93,4 ml) a temperatura ambiente, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 7,5 g de un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Se le añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 5,1 g de un aceite rojo pálido. Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 900 mg) a una disolución del aceite rojo pálido resultante en acetato de etilo (70 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5,1 g de un aceite amarillo. Se añadieron trietilamina (7,48 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (7,84 g) a una disolución del aceite amarillo resultante en DMF (80 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 5,9 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 378 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,19 y 1,41 (s, 9H), 1,30-1,49 (m, 3H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,15-2,40 (m, 2H), 4,27 (q, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 4,34 y 4,71 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,40-4,50 y 4,85-4,97 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H).

Síntesis de (E)-(2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (1,45 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,9 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C , y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,9 g de un compuesto alcohólico. Se añadió gota a gota DMSO (1,32 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,6 ml) en diclorometano (50 ml) a -70°C , y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Una disolución del compuesto alcohólico anterior (3,9 g) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota a la disolución a -60°C , y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (13 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,9 g de un compuesto aldehídico. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,754 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (3,43 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución del aldehído anterior (3,9 g) en DMF (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,5 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 390 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,10-1,50 (m, 9H), 1,77-1,93 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,22-2,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,40-4,66 (m, 1H), 4,66-4,94 (m, 1H), 6,03 (d, $J=14,4\text{Hz}$, 1H), 6,90-7,16 (m, 4H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 900 mg) a una disolución de (E)-(2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g) en acetato de etilo (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4,1 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 392 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,10-1,50 (m, 9H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,36-2,50 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 4,60-4,90 (m, 1H), 6,90-7,14 (m, 3H).

- 15 Síntesis de (5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrolidin-3-ona

- Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml) se añadió a una disolución de (2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) en acetato de etilo (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,5 g de un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en etanol (10 ml). Se le añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (20 ml). Se le añadió cloruro de tionilo (2,5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (10 ml), seguido de adición de una disolución 5 N de hidróxido de sodio (15 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 770 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

- 30 ESI-MS; m/z 238 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,55-1,70 (m, 1H), 1,85-2,10 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 1H), 2,57 (dd, $J=8,8$, 16,8Hz, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 4,03-4,18 (m, 1H), 4,61 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 6,89-7,02 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H).

Síntesis de [(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexahidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietilo

- 35 Se añadió yodotrimetilsilano (0,162 ml) a una disolución de (5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)hexahidropirrolidin-3-ona (200 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilediamina (0,430 ml) en diclorometano (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (289 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 320 mg de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado resultante (320 mg) en fosfito de trietilo (5 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 400 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

- 45 ESI-MS; m/z 374 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntesis de (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona

- Se añadió hidróxido de litio (56,8 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (170 mg) y [(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexahidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietilo obtenido anteriormente (400 mg) en tetrahidrofurano (1 ml)-etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a hielo-agua con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

silíce (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 250 mg de un producto bruto del compuesto del título. El producto bruto resultante (20 mg) se volvió a refinar mediante una columna de resolución óptica preparativa (CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm), sistema etanol-hexano), para obtener 8,4 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

5 ESI-MS; m/z 436 [M⁺+H].

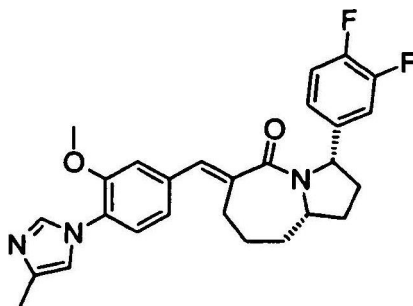
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,84 (m, 1H), 2,11 (dd, J=7,2, 12,8Hz, 1H), 2,18 (quint, J=6,0Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,60-2,76 (m, 1H), 2,93 (ddd, J=3,6, 6,8, 16,4Hz, 1H), 3,40 (ddd, J=2,0, 5,6, 16,4Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,16 (m, 1H), 4,79 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,09 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,2Hz, 1H).

Ejemplo 55

Síntesis de (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

[Fórmula 41]



Síntesis de (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-[(E)-4-metoxycarbonil-3-butenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de (2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de hidruro de litio y aluminio (0,295 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron secuencialmente agua (0,3 ml), una disolución al 15% de hidróxido de sodio (0,3 ml), y agua (0,9 ml) a la disolución de la reacción, que después se agitó durante 20 minutos. Después, la sal inorgánica se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para obtener 2,0 g de un compuesto alcohólico. Se añadió gota a gota DMSO (0,753 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,91 ml) en diclorometano (30 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Una disolución del compuesto alcohólico resultante (2,0 g) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a -60°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (6,9 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g de un compuesto aldehídico. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,306 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (1,39 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución del compuesto aldehídico resultante (2,0 g) en DMF (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,7 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+Na]

Síntesis de (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,492 g) a una disolución de (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-[(E)-4-metoxycarbonil-3-butenil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g) en acetato de etilo (60 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,7 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

45 ESI-MS; m/z 420 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,00-1,88 (m, 16H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,36 (t, J=7,2Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,50-4,90 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,97-7,13 (m, 3H).

Síntesis de (3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

- 5 Se disolvió (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g) en acetato de etilo (10 ml). Se le añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (17 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,5 g de un aceite amarillo. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 298 [M⁺+H].

- 10 El producto bruto (1,5 g) se disolvió en etanol (10 ml). Se le añadió una disolución 5 N de hidróxido de sodio (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (20 ml). Se le añadió cloruro de tionilo (4,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en diclorometano (10 ml), seguido de adición de una disolución 5 N de hidróxido de sodio (15 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,75 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

- 20 ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,46-1,74 (m, 4H), 1,86-2,22 (m, 6H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,66 (dd, J=7,2, 14,4Hz, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 5,25 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H).

Síntesis de [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctahidropirrol[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de dietilo

- 25 Se añadió yodotrimetilsilano (0,164 ml) a una disolución de (3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona (0,225 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilediamina (0,435 ml) en diclorometano (5,36 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,291 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,33 g de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado resultante (0,33 g) en fosfito de trietilo (7 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 0,52 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

- 35 ESI-MS; m/z 402 [M⁺+H]

Síntesis de (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

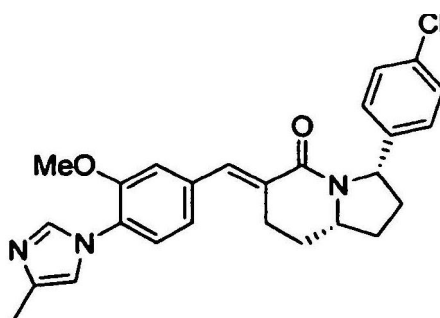
- 40 Se añadió hidróxido de litio (0,0668 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,20 g) y [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctahidropirrol[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de dietilo obtenido anteriormente (0,52 g) en tetrahidrofurano (1 ml)-etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a hielo-agua con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,223 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

- 45 ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-2,40 (m, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,98 (m, 1H), 5,28-5,34 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,98-7,18 (m, 6H), 7,25 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,6Hz, 1H).

Ejemplo 56

- 50 Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona
[Fórmula 42]



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(4-clorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (CAS nº 128811-48-3; 4,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota a -40°C durante 20 minutos bromuro de 4-clorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en éter dietílico; 17,1 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió agua a la disolución en pequeñas porciones a 0°C, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 5,6 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 392 [M⁺+Na]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,00-2,50 (m, 2H), 2,95-3,20 (m, 2H), 4,10-4,50 (m, 2H), 4,10-5,20 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 2H).

Síntesis de (R)-5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(4-clorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (5,6 g) en acetato de etilo (30 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 5,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (100 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 525 [2M⁺+Na]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,18-2,43 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,79-7,85 (m, 2H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió borohidruro de sodio (1,05 g) a una disolución de (R)-5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,5 g) en metanol (80 ml)-ácido acético (20 ml) a -45°C durante cinco minutos. La disolución de la reacción se agitó a -45°C hasta 0°C durante tres horas. Se añadió una disolución de hidrogenofosfato de disodio a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,6 g de un aceite amarillo. Se añadieron trietilamina (7,49 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,76 g) a una disolución del aceite resultante en diclorometano (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 3,3 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 376 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,17 y 1,41 (s, 9H), 1,26-1,38 (m, 3H), 1,84-2,10 (m, 2H), 2,16-2,36 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,30-5,00 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(4-clorofenil)-5-((E)-2-metoxicarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (813 mg) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3,3 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,0 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (1,09 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,24 ml) en diclorometano (40 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota una disolución del compuesto alcohólico anterior (3,0 g) en diclorometano (20 ml) a -60°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (10,7 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,0 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,579 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (2,63 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (3,0 g) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,8 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,00-1,50 (m, 9H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,30-5,00 (m, 2H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,4Hz, 2H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (19,4 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(4-clorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g) en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,5 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (1,97 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (2,5 g), ácido vinilacético (1,1 ml), y trietilamina (3,63 ml) en DMF (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 334 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30-3,20 (m, 6H), 3,76 y 3,79 (s, 3H), 4,60-5,20 (m, 4H), 5,70-6,20 (m, 2H), 6,90-7,40 (m, 5H).

Síntesis de (3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (559 mg) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (2,2 g) en diclorometano (100 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,3 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,90 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 4,20-4,35 (m, 1H), 5,10 (d, J=8,8Hz, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,06-6,12 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(4-clorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (151 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (1,3 g) en metanol (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino se eliminó de la disolución de la reacción mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,0 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,90 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,15-2,50 (m, 4H), 3,52-3,65 (m, 1H), 5,08 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,4Hz, 2H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

- 5 Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,763 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(4-clorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (1,0 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (2,05 ml) en diclorometano (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (1,36 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado resultante en fosfito de trietilo (20 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 2,5 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

- 15 ESI-MS; m/z 386 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

- 20 Se añadió hidróxido de litio (355 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (875 mg) y [(3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (2,5 g) en tetrahidrofurano (8 ml)-etanol (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante cinco horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,43 g del compuesto del título como un sólido incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

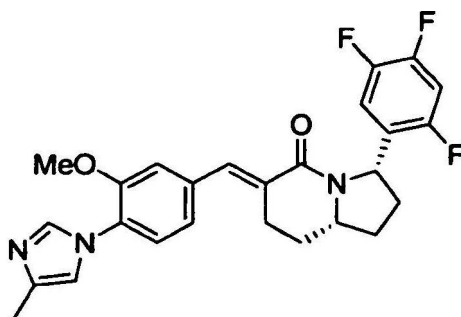
- 25 ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,66-1,88 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,20 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,02-7,16 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,20-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,0Hz, 1H).

Ejemplo 57

- 30 Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

(Fórmula 43)



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

- 35 A una suspensión de magnesio (0,452 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió gota a gota a 55°C durante 15 minutos 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno (2,2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) a -40°C durante 10 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a 0°C a la disolución, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,5 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,29 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,90-2,10 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 2H), 4,21 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,20-4,50 (m, 1H), 5,00-5,20 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H).

Síntesis de (R)-5-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 5 Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (4,5 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 4,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (30 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (20 ml).
- 10 La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,8 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 272 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

- 15 Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- Se añadió 10% de paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,95 g) a una disolución de (R)-5-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,8 g) en acetato de etilo (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,8 g de un compuesto reducido. Se añadieron trietilamina (2,13 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,67 g) a una disolución del compuesto reducido resultante en DMF (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.
- 20
- 25

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,23 y 1,43 (s, 9H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,82-2,08 (m, 2H), 2,18-2,44 (m, 2H), 4,15-4,40 (m, 2H), 4,15-5,30 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,85-8,05 (m, 1H).

- 30 Síntesis de (2S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-((E)-2-metoxicarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- Se añadió borohidruro de litio (0,863 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C , y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,3 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (1,35 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,63 ml) en diclorometano (40 ml) a -70°C , y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (3,3 g) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (11,2 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,3 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,460 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (2,19 g) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (3,3 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 3,3 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.
- 35
- 40
- 45
- 50

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,00-1,50 (m, 9H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,30-5,20 (m, 2H), 5,95-6,15 (m, 1H), 6,85-7,15 (m, 3H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (17,8 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g) en acetato de etilo (20 ml) a la misma temperatura, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,7 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (2,22 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (2,7 g), ácido vinilacético (1,23 ml), y trietilamina (4,07 ml) en DMF (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 354 [M⁺+H].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,424 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (2,2 g) en diclorometano (40 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (8 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,0 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,68-1,82 (m, 1H), 1,86 (dd, J=6,0, 12,8Hz, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 2,90-3,08 (m, 2H), 4,20-4,35 (m, 1H), 5,31 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,00-6,15 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (84,9 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (1,0 g) en metanol (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cuatro horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,75 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 270 [M⁺+H].

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,476 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (0,75 g) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (1,39 ml) en diclorometano (20 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,85 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,1 g de un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado (1,1 g) en fosfito de trietilo (6 ml) se agitó a 130°C durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 406 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-[(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (0,265 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,60 g) y [(3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,97 g del compuesto del título como un sólido incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

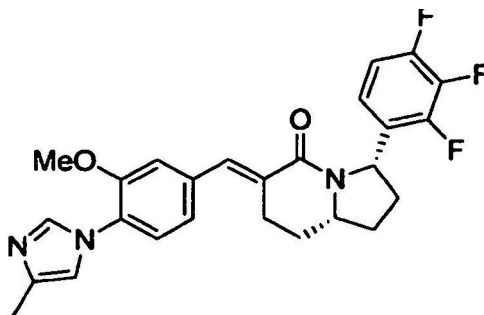
ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,60-1,83 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,68-2,84 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,74-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,39 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,74-6,88 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

5 Ejemplo 58

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

[Fórmula 44]



10 Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una suspensión de magnesio (0,452 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió gota a gota a 55°C durante 15 minutos 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno (2,21 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) a -40°C durante 10 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a 0°C a la disolución, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,2 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,29 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,95-2,20 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,95-3,20 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,20-4,50 (m, 1H), 5,05-5,25 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 1H).

Síntesis de (R)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (4,2 g) en acetato de etilo (15 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 4,5 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (30 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 272 [M⁺+H].

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,25-7,85 (m, 1H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,44 g) a una disolución de (R)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,2 g) en acetato de etilo (132 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,20 g de un compuesto reducido. Se añadieron trietilamina (5,23 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,80 g) a una disolución

del compuesto reducido resultante en DMF (30,3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,22 y 1,53 (s, 9H), 1,18-1,48 (m, 3H), 1,85-2,08 (m, 2H), 2,20-2,44 (m, 2H), 4,26 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,25-5,25 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,70-7,90 (m, 1H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Se añadió borohidruro de litio (0,863 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C , y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,3 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (1,12 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,26 ml) en diclorometano (40 ml) a -70°C , y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (3,3 g) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (8,78 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,3 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,460 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (2,19 g) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (3,3 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,8 g de (2S,5R)-2-(2,3,4-trifluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo.

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (9,73 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(2,3,4-trifluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,8 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (1,21 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (1,8 g), ácido vinilacético (0,671 ml), y trietilamina (2,22 ml) en DMF (30 ml) a 0°C , y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 354 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,231 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (1,2 g) en diclorometano (20 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,61 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 268 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,68-1,82 (m, 1H), 1,87 (dd, $J=6,0$, 12,8Hz, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,33 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 5,96-6,06 (m, 1H), 6,06-6,14 (m, 1H), 6,56-6,65 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 1H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (0,0596 g) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (0,61 g) en metanol (30,5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,46 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 270 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,70 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,16-2,50 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 1H), 5,28 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,60-6,70 (m, 1H), 6,70-6,95 (m, 1H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,316 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (0,46 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,877 ml) en diclorometano (11,5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,563 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,71 g de un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado resultante (0,71 g) en fosfito de trietilo (4 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 406 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (0,177 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,40 g) y [(3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,506 g del compuesto del título como un sólido incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

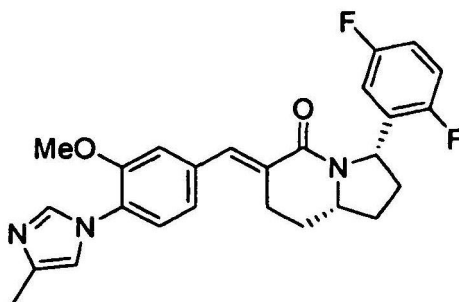
ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,64-1,82 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,26-2,44 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,41 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,70-6,80 (m, 1H), 6,84-6,96 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplo 59

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

(Fórmula 45)



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una suspensión de magnesio (0,569 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió gota a gota a 55°C durante 15 minutos 1-bromo-2,5-difluorobenceno (2,64 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) a -40°C durante 20 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a 0°C a la disolución, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 5,7 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20-1,46 (m, 12H), 1,96-2,40 (m, 2H), 2,95-3,20 (m, 2H), 4,10-5,40 (m, 4H), 6,80-7,60 (m, 3H).

Síntesis de (R)-5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (25,9 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (5,7 g) en acetato de etilo (20,7 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 6,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (30 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 4,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 1H), 2,98-3,12 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Se añadió borohidruro de sodio (0,99 g) a una disolución de (R)-5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,3 g) en metanol (40 ml)-acético ácido (10 ml) a -60°C durante 15 minutos. La disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con agua con bicarbonato de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se concentró a presión reducida para obtener 3,3 g de un aceite amarillo. Se añadieron trietilamina (7,06 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,55 g) a una disolución del aceite resultante en diclorometano (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,2 g de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico como un aceite amarillo.

Se añadió borohidruro de litio (1,03 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,3 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (1,24 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,4 ml) en diclorometano (50 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (3,3 g) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (9,12 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,4 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,524 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (2,58 g) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (3,4 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 3,7 g de (2S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite

amarillo. Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución del éster resultante (3,7 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 3,8 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (2,48 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (3,8 g), ácido vinilacético (1,38 ml), y trietilamina (4,56 ml) en DMF (37 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,6 g del compuesto del título como un aceite amarillo. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 336 [M⁺+H].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,594 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (4,6 g) en diclorometano (60 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (8 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,3 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,68-1,83 (m, 1H), 1,88 (dd, J=6,0, 12,8Hz, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,10-2,44 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 4,20-4,35 (m, 1H), 5,36 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,00-6,20 (m, 2H), 6,53-6,65 (m, 1H), 7,80-6,90 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (0,127 g) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (1,3 g) en metanol (65 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,2 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,54-1,70 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 2H), 2,12-2,50 (m, 4H), 3,50-3,70 (m, 1H), 5,31 (d, J=9,6Hz, 1H), 6,55-6,70 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,884 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (1,2 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (2,46 ml) en diclorometano (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (1,58 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,8 g de un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado resultante (1,8 g) en fosfito de trietilo (9,0 ml) se agitó a 130°C durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 4,1 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benziliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (0,443 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (1,0 g) y [(3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (4,1 g) en tetrahidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para

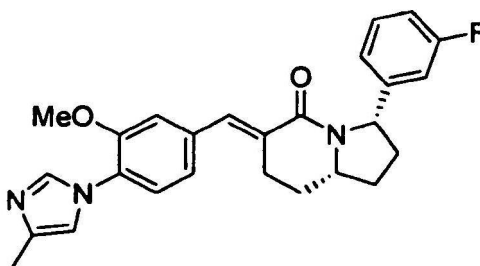
obtener 1,85 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 450 $[M^+ + H]$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,64-1,94 (m, 3H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,44 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,84-6,94 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,97-7,08 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 60

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona (Fórmula 46)



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3-fluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml), bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano; 17,1 ml) se añadió gota a gota a $-40^\circ C$ durante 10 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a $-40^\circ C$ hasta $0^\circ C$ durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a $0^\circ C$ a la disolución, seguido de extracción de la disolución de la reacción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 5,5 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,24-1,36 (m, 3H), 1,38-1,46 (s, 9H), 2,00-2,50 (m, 2H), 2,95-3,20 (m, 2H), 4,15-5,20 (m, 4H), 6,90-7,80 (m, 4H).

Síntesis de (R)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (25 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3-fluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (5,5 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 5,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (30 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 236 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,18-2,43 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,38 (dd, $J=8,0, 14,0$ Hz, 1H), 7,55-7,70 (m, 2H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,50 g) a una disolución de (R)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,5 g) en acetato de etilo (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cuatro horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3,5 g de un compuesto reducido. Se añadieron trietilamina (7,51 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,47 g) a una disolución del compuesto reducido resultante en DMF (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,17 y 1,42 (s, 9H), 1,20-1,48 (m, 3H), 1,86-2,21 (m, 2H), 2,16-2,38 (m, 2H), 4,10-4,40 (m, 2H), 4,25-5,05 (m, 2H), 6,80-7,00 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(3-fluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (1,03 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,7 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (1,42 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,61 ml) en diclorometano (80 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (3,7 g) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (10,5 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 3,8 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,524 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (2,82 g) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (3,8 g) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

30 1,00-1,50 (m, 9H), 1,80-1,94 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,20-5,00 (m, 2H), 5,95-6,15 (m, 1H), 6,80-7,35 (m, 5H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (32,1 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(3-fluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 3,8 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (2,81 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (3,8 g), ácido vinilacético (1,56 ml), y trietilamina (5,17 ml) en DMF (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 318 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,304 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (1,2 g) en diclorometano (40 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,60 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 232 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,78-1,92 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,12 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,06-6,15 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (0,0786 g) a una disolución de (3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (0,60 g) en metanol (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,560 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 234 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,54-1,88 (m, 4H), 1,94-2,10 (m, 2H), 2,14-2,50 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 1H), 5,00 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 1H), 6,84-6,96 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,444 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (0,539 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,20 ml) en diclorometano (27 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,792 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,85 g de un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado resultante (0,85 g) en fosfito de trietilo (10 ml) se agitó a 130°C durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 1,9 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (0,217 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,49 g) y [(3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (1,9 g) en tetrahidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,76 g del compuesto del título como un sólido incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

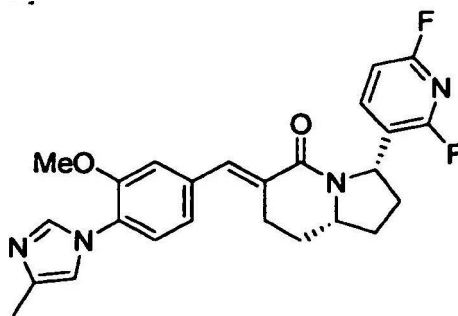
ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,90 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,22 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,84-7,00 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplo 61

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

[Fórmula 47]



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxopentanoato de etilo

A una disolución de diisopropilamina (0,653 ml) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió a -78°C durante cinco minutos n-butilo litio (disolución 1,57 M en hexano, 2,97 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió gota a gota a la disolución a -78°C 2,6-difluoropiridina (0,388 ml), y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante tres horas. Una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (1,0 g) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió gota a gota a esta disolución a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a 0°C a la disolución, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,98-3,22 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 6,95 (dd, J=2,4, 8,0Hz, 1H), 8,50 (q, J=8,0Hz, 1H).

Síntesis de (R)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6,0 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxopentanoato de etilo (1,2 g) en acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (30 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 255 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,85 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,90 (dd, J=2,8, 8,0 Hz, 1H), 8,67 (q, J=8,0Hz, 1H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió 10% de paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,10 g) a una disolución de (R)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,90 g) en acetato de etilo (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,90 g de un compuesto reducido.

Se añadieron trietilamina (1,93 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,15 g) a una disolución del compuesto reducido resultante en DMF (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,68 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,22 y 1,42 (s, 9H), 1,28-1,40 (m, 3H), 1,84-2,18 (m, 2H), 2,22-2,48 (m, 2H), 4,26 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,20-5,40 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 8,50-8,75 (m, 1H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió hidruro de litio y aluminio (43,6 mg) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,68 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a -40°C, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta -40°C de nuevo. Se añadió hidruro de litio y aluminio (66 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a -40°C hasta 0°C durante 30 minutos. Se añadieron secuencialmente agua (0,13 ml), una disolución al 15% de hidróxido de sodio (0,15 ml), y agua (0,39 ml) a la disolución de la reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La materia insoluble en la mezcla se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,63 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo.

Se añadió gota a gota DMSO (0,399 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,455 ml) en diclorometano (20 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico (0,75 g) en diclorometano (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (3,93 ml) a la disolución, y la

disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,80 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,113 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (0,609 g) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (0,80 g) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,85 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,00-1,50 (m, 9H), 1,75-2,00 (m, 2H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,40-4,75 (m, 1H), 4,85-5,20 (m, 1H), 6,04 (d, J=15,2Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,85-7,10 (m, 1H), 7,65-7,90 (m, 1H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6,07 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,85 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 0,85 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (0,598 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (0,85 g), ácido vinilacético (0,334 ml), y trietilamina (1,1 ml) en DMF (20 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,58 g del compuesto del título como un aceite amarillo. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 337 [M⁺+H].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,147 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (0,58 g) en diclorometano (20 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,314 g del compuesto del título como un sólido marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 251 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,62-1,78 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,34-2,47 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,27 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,00-6,15 (m, 2H), 6,71 (dd, J=2,8, 8,0Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,0, 17,6Hz, 1H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (35,1 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (0,314 g) en metanol (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino se eliminó de la disolución de la reacción mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,30 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 253 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,48-1,68 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,16-2,52 (m, 4H), 3,53-3,70 (m, 1H), 5,21 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,74 (dd, J=3,2, 8,0Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,0, 17,6Hz, 1H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,23 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)hexahidroindolizin-5-ona (0,30 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,617 ml) en diclorometano (15 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,409 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la

reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,45 g de un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado resultante (0,45 g) en fosfito de trietilo (10 ml) se agitó a 130°C durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 389 $[M^+ + H]$.

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (0,106 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,24 g) y [(3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,42 g del compuesto del título como un sólido incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

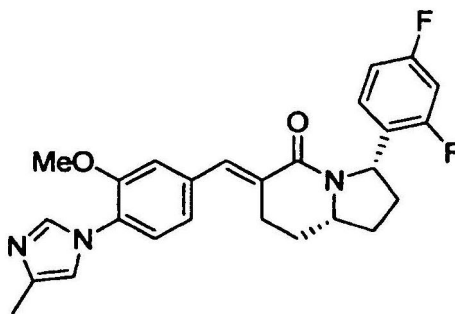
ESI-MS; m/z 451 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,56-1,82 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,24-2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,34 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 1H), 7,54 (dd, $J=8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ejemplo 62

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

[Fórmula 48]



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una suspensión de magnesio (736 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió gota a gota a 45°C durante cinco minutos 1-bromo-2,4-difluorobenceno (3,42 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (6,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -40°C durante 20 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a la disolución a 0°C, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 7,5 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,29 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,95-3,20 (m, 2H), 4,21 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H).

Síntesis de (R)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (42,9 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (8,1 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 7,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (100 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 5,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,15-2,29 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,80-4,90 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió 10% de paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 800 mg) a una disolución de (R)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5,1 g) en acetato de etilo (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante ocho horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5,0 g de un compuesto reducido.

Se añadieron trietilamina (10,7 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (6,42 g) a una disolución del compuesto reducido resultante en DMF (50 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 7,4 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20 y 1,42 (s, 9H), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,84-2,10 (m, 2H), 2,16-2,42 (m, 2 H), 4,26 (q, J =7,2 Hz, 2H), 4,20-5,30 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,90-8,10 (m, 1H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(2,4-difluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (1,82 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (7,4 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 6,5 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (2,36 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (2,69 ml) en diclorometano (100 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (6,5 g) en diclorometano (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (23,2 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 6,5 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,92 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (4,95 g) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (6,5 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 4,74 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm)

1,10-1,50 (m, 9H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,40-4,70 (m, 1H), 4,90-5,30 (m, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 6,78 (t, J=9,6Hz, 1H), 6,87 (t, J=8,4Hz, 1H), 6,95-7,10 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 1H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(2,4-difluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g) en acetato de

etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,5 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (1,97 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (2,5 g), ácido vinilacético (1,1 ml), y trietilamina (3,63 ml) en DMF (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,9 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 336 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,66-3,20 (m, 6H), 3,76 y 3,80 (s, 3H), 4,20-5,40 (m, 4H), 5,80-6,00 (m, 1H), 6,09 (d, J=15,6Hz, 1H), 6,70-7,30 (m, 4H).

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (481 mg) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (1,9 g) en diclorometano (50 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante cinco horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,85 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,68-1,84 (m, 1H), 1,86 (dd, J=6,4, 12,8Hz, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,90-3,08 (m, 2H), 4,20-4,34 (m, 1H), 5,34 (d, J=8,8Hz, 1H), 5,98-6,14 (m, 2H), 6,70-6,90 (m, 3H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (95 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (0,85 g) en metanol (40 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,72 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,52-1,68 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,14-2,52 (m, 4H), 3,50-3,65 (m, 1H), 5,30 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,70-6,90 (m, 2H), 6,91 (dd, J=8,8, 14,4Hz, 1H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,551 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (0,72 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,48 ml) en diclorometano (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,982 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,3 g de un compuesto yodado.

Una disolución del compuesto yodado resultante (1,3 g) en fosfito de trietilo (23,2 ml) se agitó a 130°C durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 1,8 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (406 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (550 mg) y [(3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (1,8 g) en tetrahidrofurano (5 ml)-etanol (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,76 g del compuesto del título como un sólido incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

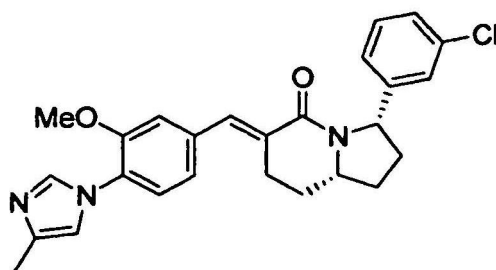
ESI-MS; m/z 450 $[M^+ + H]$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

5 1,60-1,83 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,42 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90-7,04 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (d, $J=2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 63

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

10 (Fórmula 49)



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3-clorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

15 A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (2,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota bromuro de 3-clorofenilmagnesio (disolución 0,5 M en tetrahidrofurano; 17,1 ml) a $-40^\circ C$ durante 20 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a $-40^\circ C$ hasta $0^\circ C$ durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a $0^\circ C$ a la disolución, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,5 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,95-3,20 (m, 2H), 4,21 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 7,41 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J=2,0$ Hz, 1H).

25 Síntesis de (R)-5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

30 Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3-clorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (2,5 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (100 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (100 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

35 ESI-MS; m/z 252 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,15-2,45 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 1H), 4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,35 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,74 (td, $J=1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J=1,6$ Hz, 1H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

40 Se añadió borohidruro de sodio (0,451 g) a una disolución de (R)-5-(3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,5 g) en metanol (40 ml)-acético ácido (10 ml) a $-45^\circ C$ durante cinco minutos. La disolución de la reacción se agitó a $-45^\circ C$ hasta $0^\circ C$ durante tres horas. Una disolución de hidrogenofosfato de disodio se añadió a la disolución de la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a extracción con diclorometano, y el extracto se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El extracto se concentró para obtener 1,4 g de un compuesto reducido. Se añadieron trietilamina (3,21 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,61 g) a una disolución del compuesto reducido (1,4 g) en diclorometano (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,17 y 1,42 (s, 9H), 1,20-1,44 (m, 3H), 1,80-2,14 (m, 2H), 2,14-2,38 (m, 2H), 4,10-5,20 (m, 4H), 7,12-7,28 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(3-clorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (394 mg) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1,6 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se añadió a agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,6 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (0,619 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,66 ml) en diclorometano (40 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (1,6 g) en diclorometano (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (5,72 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,6 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,309 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (1,4 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (1,6 g) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,34 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 388 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,00-1,50 (m, 9H), 1,60-1,95 (m, 2H), 2,05-2,45 (m, 2H), 3,73 y 3,78 (s, 3H), 4,30-5,10 (m, 2H), 5,95-6,15 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(3-clorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,34 g) en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (2,29 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (1,0 g), ácido vinilacético (1,27 ml), y trietilamina (4,22 ml) en DMF (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,72 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 334 [$\text{M}^+ + \text{H}$], RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,20-3,20 (m, 6H), 3,76 y 3,80 (s, 3H), 4,22-4,36 (m, 1H), 4,54-5,22 (m, 3H), 5,78-6,00 (m, 1H), 6,00-6,16 (m, 1H), 6,90-7,40 (m, 5H).

Síntesis de (3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,45 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (0,72 g) en diclorometano (40 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (1 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,36 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 1,76-1,92 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,09 (d, J=8,8Hz, 1H), 5,96-6,06 (m, 1H), 6,06-6,14 (m, 1H), 6,98 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,2Hz, 1H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(3-clorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

10 Se añadió óxido de platino (42,4 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (0,36 g) en metanol (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,32 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

15 1,55-1,90 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,15-2,50 (m, 4H), 3,55-3,68 (m, 1H), 5,08 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,22 (t, J=8,0Hz, 1H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

20 Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,244 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(3-clorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (0,32 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,657 ml) en diclorometano (20 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,435 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,50 g de un compuesto yodado.

25 Una disolución del compuesto yodado resultante (0,50 g) en fosfito de trietilo (6,0 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 0,52 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS:m/z 386 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

30 Se añadió hidróxido de litio (0,142 g) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,28 g) y [(3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (0,52 g) en tetrahidrofurano (1 ml)-etanol (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,438 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

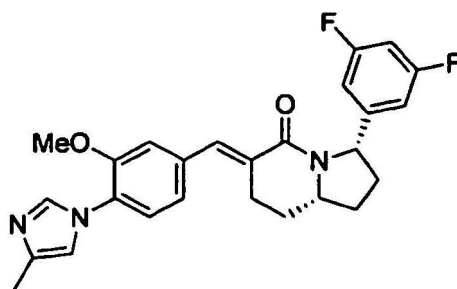
ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

40 1,70-1,90 (m, 3H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,19 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 3H), 7,13-7,29 (m, 4H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,0Hz, 1H).

Ejemplo 64

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

45 [Fórmula 50]



Síntesis de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo

A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (3,0 g) en tetrahidrofurano (70 ml), se añadió gota a gota bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (disolución 0,5 M en tetrahidrofurano; 25,7 ml) a -40°C durante 10 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C hasta 0°C durante una hora. Se añadió agua en pequeñas porciones a 0°C a la disolución, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 3,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20-1,42 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,95-2,50 (m, 2H), 2,90-3,20 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,10-5,30 (m, 2H), 6,90-7,06 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H).

Síntesis de (R)-5-(3,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-(3,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etilo (3,0 g) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g de un aceite amarillo. Se añadió gota a gota agua saturada con bicarbonato de sodio (50 ml) a una disolución del producto bruto en acetato de etilo (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g del compuesto del título como un aceite rojo pálido. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,22-2,44 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 4,25 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,86-4,98 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H).

Síntesis de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (2R,5S)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió 10% de paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 0,441 g) a una disolución de (R)-5-(3,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,0 g) en acetato de etilo (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante cuatro horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g de un compuesto reducido como un aceite amarillo.

Se añadieron trietilamina (2,93 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,07 g) a una disolución del compuesto reducido resultante en DMF (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20 y 1,42 (s, 9 H), 1,16-1,50 (m, 3H), 1,84-2,12 (m, 2 H), 2,16-2,40 (m, 2H), 4,28 (q, J =7,2 Hz, 2H), 4,20-5,00 (m, 2H), 6,60-6,72 (m, 1H), 7,06-7,24 (m, 2H).

Síntesis de (2S,5R)-2-(3,5-difluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (0,687 g) a una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butilico del ácido (2R,5S)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2,7 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,7 g de un compuesto alcohólico como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota DMSO (1,14 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,39 ml) en diclorometano (40 ml) a -70°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres minutos. Se le añadió gota a gota a -60°C una disolución del compuesto alcohólico anterior (2,7 g) en diclorometano (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (11,3 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 2,7 g de un compuesto aldehídico como un aceite amarillo pálido. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,521 g) a una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (2,37 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó durante 20 minutos. Esta disolución se añadió a una disolución del aldehído anterior (2,7 g) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,4 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,10-1,60 (m, 9H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,40-5,10 (m, 2H), 5,96-6,14 (m, 1H), 6,62-6,72 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 2H), 6,90-7,06 (m, 1H).

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (2S,5R)-2-(3,5-difluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un sólido amarillo. Se añadió gota a gota cianofosfonato de dietilo (2,05 ml) a una disolución del sólido amarillo resultante (1,0 g), ácido vinilacético (1,14 ml), y trietilamina (3,78 ml) en DMF (30 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de ácido clorhídrico, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,78 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 336 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20-3,16 (m, 6H), 3,76 y 3,80 (s, 3H), 4,56-5,24 (m, 4H), 5,78-6,00 (m, 1H), 6,00-6,14 (m, 1H), 6,60-6,86 (m, 3H), 6,90-7,10 (m, 1H).

Síntesis de (3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,487 g) a una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metilo (0,78 g) en diclorometano (70 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,44 g del compuesto del título como un aceite marrón. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS: m/z 250 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,76-1,90 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 1H), 2,28-2,44 (m, 1H), 2,90-3,06 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,08 (d, J=9,2Hz, 1H), 5,98-6,06 (m, 1H), 6,06-6,14 (m, 1H), 6,58-6,68 (m, 3H).

Síntesis de (3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (20 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-3-ona (0,17 g) en metanol (25 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El óxido de platino en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,167 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 252 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,52-1,90 (m, 4H), 1,96-2,12 (m, 2H), 2,14-2,50 (m, 4H), 3,53-3,65 (m, 1H), 5,05 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,55-6,70 (m, 3H).

Síntesis de [(3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,128 ml) a una disolución de (3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (0,167 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,341 ml) en diclorometano (20 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (0,228 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución de tiosulfato de sodio-hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 0,25 g de un compuesto yodado. Una disolución del compuesto yodado resultante (0,25 g) en fosfito de trietilo (6,25 ml) se agitó a 130°C durante dos horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 0,40 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-M5 m/z 388 $[M^+ + H]$.

Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió hidróxido de litio (56,8 mg) a una disolución mixta de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,12 g) y [(3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il]fosfonato de dietilo (0,25 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml)-etanol (4,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 0,22 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

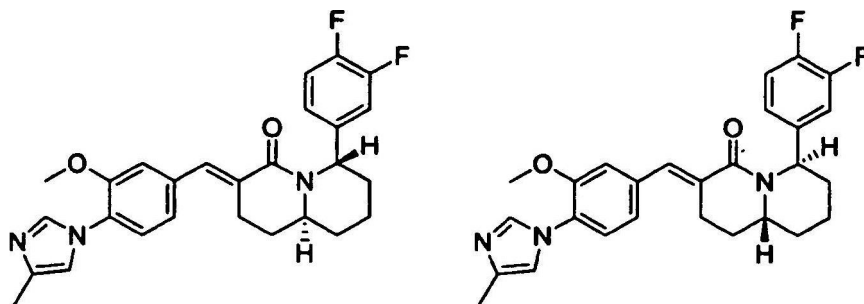
ESI-MS; m/z 450 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,70-1,90 (m, 3H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,17 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,62-6,76 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H).

Ejemplos 65 y 66

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 51]



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

A una suspensión de magnesio (1,38 g) y una pequeña cantidad de un trozo de yodo en éter dietílico anhidro (70 ml), se añadió gota a gota 1-bromo-3,4-difluorobenceno (10 g) en una atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a reflujo. Cuando comenzó la reacción, la vasija de reacción se retiró del baño de aceite. El 1-bromo-3,4-difluorobenceno restante se añadió gota a gota, de manera que la mezcla de reacción se puso a reflujo suavemente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió una disolución de 4-metoxipiridina (6,8 ml) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción. A la mezcla de reacción, se añadió gota a gota a -25°C durante 15 minutos cloruro de 4-bromobutirilo (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 5 N (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 10 minutos, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 11,1 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,22-2,32 (m, 2H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 5,48 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,00 (brs, 1H), 6,90-7,15 (m, 2H), 7,70 (brs, 1H).

Síntesis de (6S*,9aS*)-4-(3,4-difluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

10 Se obtuvieron 5,46 g del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (11,1 g) de la misma manera como en los Ejemplos 13 y 14. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

15 1,58-1,67 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 3H), 2,80 (dd, J=15,2Hz, 7,2Hz, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H).

Síntesis de (6S*,9aS*)-6-(3,4-difluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 2,11 g del compuesto del título a partir de (6S*,9aS*)-4-(3,4-difluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (3 g) de la misma manera como en los Ejemplos 13 y 14. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

20 1,38-2,00 (m, 8H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,42-2,60 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 6,06 (brd, J=4,4Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

25 Se obtuvieron 2,59 g de una mezcla del racemato del compuesto del título a partir de (6S*,9aS*)-6-(3,4-difluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (2,11 g) de la misma manera como en los Ejemplos 21 y 22. El racemato se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 55:45; caudal: 10 ml/min.) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 24 minutos (835 mg) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 29 minutos (823 mg).

30 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 24 minutos (Ejemplo 65) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,54-1,79 (m, 4H), 1,90-2,05 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,17 (brd, J=4,4Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,98-7,28 (m, 6H), 7,30 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,84 (s, 1H).

35 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 29 minutos (Ejemplo 66) son como siguen.

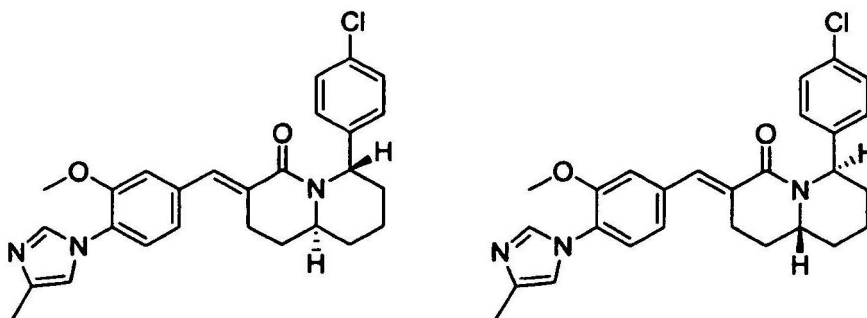
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,54-1,79 (m, 4H), 1,90-2,05 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,17 (brd, J=4,4Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,98-7,28 (m, 6H), 7,30 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,84 (s, 1H).

40 Ejemplos 67 y 68

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 52]



Síntesis de (6S*,9aS*)-6-(4-clorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvo (6S*,9aS*)-4-(4-clorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (15,8 g) a partir de 4-metoxipiridina (14,2 ml) de la misma manera como en los Ejemplos 13 y 14. Se obtuvieron 2,26 g del compuesto del título a partir de 3 g del compuesto resultante de la misma manera como en los Ejemplos 13 y 14. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,22-1,98 (m, 9H), 2,32-2,60 (m, 3H), 3,34-3,31 (m, 1H), 6,09 (brd, J=4,4Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 3,1 g de una mezcla del racemato del compuesto del título a partir de (6S*,9aS*)-6-(4-clorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (2,26 g) de la misma manera como en los Ejemplos 21 y 22. El racemato se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 50:50; caudal: 10 ml/min.) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (1,02 g) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 32 minutos (1,13 g).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (Ejemplo 67) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,54-1,79 (m, 4H), 1,84-2,04 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,19 (brd, J=4Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,19-7,34 (m, 4H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 32 minutos (Ejemplo 68) son como siguen.

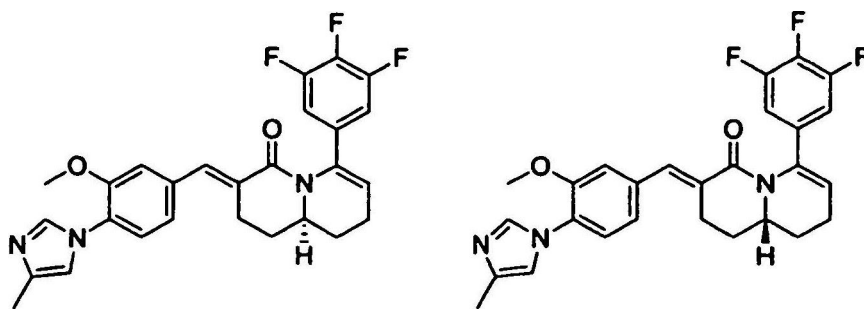
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,54-1,79 (m, 4H), 1,84-2,04 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,19 (brd, J=4Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,19-7,34 (m, 4H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplos 69 y 70

Síntesis de (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona y (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 53]



Síntesis de (S*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aS*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona obtenida en los Ejemplos 13 y 14 (3,57 g) en THF (30 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (3,2 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,3 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron terc-butoxido de potasio (3,9 g) y THF (60 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 80 minutos y se dejó enfriar. Después se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,65 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,60-1,68 (m, 1H), 1,76-2,00 (m, 4H), 2,22-2,38 (m, 4H), 2,47-2,55 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 5,15 (t, J=4Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona y (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 1,1 g de una mezcla del racemato del compuesto del título a partir de (S*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (1,02 g) de la misma manera como en los Ejemplos 21 y 22. El racemato se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 50:50; caudal: 10 ml/min.) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 18 minutos (202 mg) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (216 mg).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 18 minutos (Ejemplo 69) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,55-1,65 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,54 (t, J=3,6Hz, 1H), 6,84-7,03 (m, 5H), 7,26 (d, J=8Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (s, J=1,2Hz, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (Ejemplo 70) son como siguen.

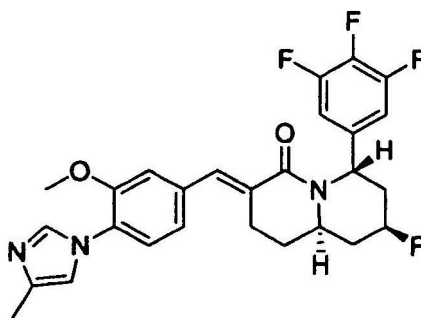
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,55-1,65 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,54 (t, J=3,6Hz, 1H), 6,84-7,03 (m, 5H), 7,26 (d, J=8Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (s, J=1,2Hz, 1H).

Ejemplo 71

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 54]



Síntesis de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

Se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (1,52 ml), bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio (disolución 0,3 M en THF, 50 ml), y cloruro de 4-bromobutirilo (1,74 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,24-2,31 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 3H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 5,48 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,98 (brs, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

Se obtuvieron 331 mg del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), tributilestaño hidruro de (973 μl), y AIBN (201 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,61-1,69 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,39 (ddd, $J=14,8$, 3,2, 1,6Hz, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,81 (ddd, $J=15,2$, 7,2, 0,8Hz, 1H), 2,92 (ddd, $J=15,2$, 2,4, 1,6Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 6,45 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (331 mg) en metanol (10 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (64,1 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 340 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,57-1,64 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 5H), 3,28-3,35 (m, 112H), 3,81-3,89 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1/2H), 5,91 (brd, $J=6,4\text{Hz}$, 1/2H), 6,15 (brd, $J=4,8\text{Hz}$, 1/2H), 6,80-6,94 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (171 mg) en DMF (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente imidazol (233 mg), TBSCl (258 mg), y DMAP (6,98 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetil-silaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (103 mg) y (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-one (60,5 mg).

Los valores de propiedad de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,53 (ddd, J=12,4, 8,8, 5,6Hz, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 5,99 (brd, J=7,2Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H).

Los valores de propiedad de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizina son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,38-1,47 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,82-1,99 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]octahidroquinolizina

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 153 μl) a una disolución de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizina (47,7 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (24,9 mg) en THF (1 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 27,2 mg de un aducto aldólico bruto. Una disolución del aducto aldólico bruto (27,2 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (48,2 μl) y cloruro de metanosulfonilo (13,4 μl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 50 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 21,0 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

0,06 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,20-6,23 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 6,95 (brs, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]octahidroquinolizina

Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 68,6 μl) a una disolución de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]octahidroquinolizina (21,0 mg) en THF (1,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 11,5 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, J=1,2, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]octahidroquinolizina y (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]octahidroquinolizina

El racemato (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]octahidroquinolizina obtenida anteriormente (11,5 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,8 minutos (4,9 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,0 minutos (4,4 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,8 minutos son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=1,2$, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 6,0 minutos son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

10 1,50-1,61 (m, 1H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=1,2$, 1,2Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

15 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (13,2 μl) a una disolución de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona que es un compuesto ópticamente activo obtenido anteriormente con un tiempo de retención de 4,8 minutos (10 mg) en diclorometano (2,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante dos horas. Se añadieron hielo picado, agua, y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 5,9 mg del compuesto del título ópticamente activo. Los valores de propiedad del compuesto ópticamente activo son como siguen.

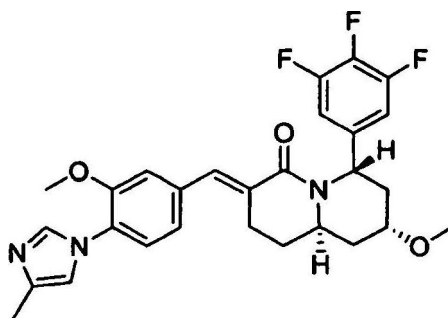
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,70-2,20 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,04-5,19 (m, 1H), 6,18 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,29 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplo 72

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-8-metoxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

30 [Fórmula 55]



35 Se añadieron hidruro de sodio (4,0 mg) y yodometano (6,3 μl) a una disolución de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona que es un compuesto ópticamente activo obtenido en Ejemplo 71 con un tiempo de retención de 4,8 minutos (10 mg) en THF (2,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 3,05 mg del compuesto del título ópticamente activo. Los valores de propiedad del compuesto ópticamente activo son como siguen.

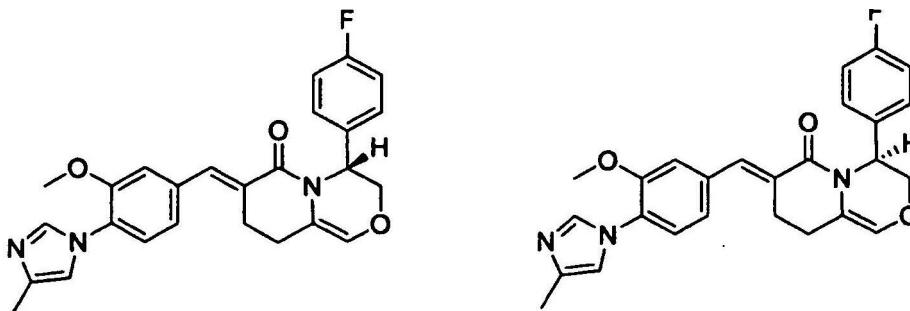
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,43-1,51 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,25-6,30 (br, 1H), 6,85-6,96 (m, 3H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplos 73 y 74

- 5 Síntesis de (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

[Fórmula 56]



- 10 Síntesis de 2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol

Se obtuvieron 6,90 g del compuesto del título a partir de 4-fluoro-DL-fenilglicina (10,0 g) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58 (13), p. 3568-3571. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 15 1,91 (brs, 2H), 3,53 (dd, J=4,4, 10,8Hz, 1H), 3,71 (dd, J=4,4, 10,8Hz, 1H), 4,05 (dd, J=4,4, 8,4Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H).

Síntesis de (3R*,5S*,8aR*)-3-(4-fluorofenil)hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-carbonitrilo

Se obtuvieron 4,09 g del compuesto del título a partir de 2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol obtenido anteriormente (6,9 g) según el método descrito en Organic Synthesis, 1992, vol. 70, p. 54. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,49-1,58 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 1H), 3,70 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,80-3,81 (m, 1H), 3,88 (t, J=8,0Hz, 1H), 4,11 (dd, J=2,8, 9,6Hz, 1H), 4,24 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H).

Síntesis de (S*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo

- 25 Se obtuvieron 1,17 g del compuesto del título a partir de (3R*,5S*,8aR*)-3-(4-fluorofenil)hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-carbonitrilo obtenido anteriormente (4,09 g) según el método descrito en European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol. 23, p. 4823-4829. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 30 1,96-2,06 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,41-4,43 (m, 1H), 5,41-5,44 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 2H).

Síntesis de (R*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo

Una disolución de (S*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo (1,17 g) en ácido clorhídrico saturado-etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 290 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

35

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,30 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,56-1,84 (m, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,48-2,57 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,24 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 6,08 (dd, $J=3,6$, 9,2 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 2H).

5 Síntesis de (R*)-4-(4-fluorofenil)-1-hidroxihexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió borohidruro de sodio (70,9 mg) a una disolución de (R*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]-6-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (290 mg) en metanol (5,0 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora y 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 183 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,46-1,68 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 113H), 2,08-2,18 (m, 213H), 2,36-2,56 (m, 2H), 2,89 (brs, 1/3H), 3,25-3,33 (m, 413H), 3,54 (t, 7,6 Hz, 113H), 3,99 (dd, $J=4,4$, 12,4 Hz, 213H), 4,12 (d, $J=12$ Hz, 113H), 4,39 (dd, $J=2,4$, 12,4 Hz, 213H), 4,48 (dd, $J=3,6$, $J=12$ Hz, 113H), 4,61 (dd, $J=5,2$, 8,0 Hz, 213H), 4,94-4,97 (m, 113H), 5,71-5,74 (m, 213H), 5,82 (brs, $J=3,6$ Hz, 113H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H).

Síntesis de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadieron trietilsilano (5,5 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (442 μl) a una disolución de (R*)-4-(4-fluorofenil)-1-hidroxihexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (324 mg) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la disolución de la reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante dos horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 69,2 mg de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y 52,8 mg de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona. Las propiedades físicas de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona son como siguen.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,86-1,93 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 2H), 4,05 (dd, $J=2,8$, 11,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, $J=1,2$, 11,2 Hz, 1H), 5,65 (brs, 1 H), 5,85 (s, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H).

Las propiedades físicas de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

35 1,28-1,37 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 1H), 3,26 (t, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 2H), 4,42 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(R*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)]benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 212 μl) a una disolución de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (39,2 mg) en THF (2,0 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 50 minutos, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (68,8 mg) en THF (1,0 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 50 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 56,5 mg de un compuesto alcohólico. Una disolución del compuesto alcohólico resultante (56,5 mg) en cloruro de metileno (2,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (102 μl) y cloruro de metanosulfonilo (28,3 μl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente en la disolución de la reacción se eliminó mediante un evaporador. Después se añadieron metanol (2,0 ml) y metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 118 mg) al residuo, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 39,0 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 2,30 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,18 (dd, J=2,4, 11,2Hz, 1H), 4,45 (d, J=11,2 Hz, 1H), 5,73 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,90-7,05 (m, 6H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,72 (d, J=0,8Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

El racemato (E)-(R*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtenido anteriormente (39,0 mg) se separó mediante CHIRALCELTM OJ-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,1 minutos (12,9 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 13,7 minutos (12,2 mg; >99% ee). Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,1 minutos (Ejemplo 73) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

20 2,30 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,18 (dd, J=2,4, 11,2Hz, 1H), 4,45 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,73 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,90-7,05 (m, 6H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,72 (d, J=0,8Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 13,7 minutos (Ejemplo 74) son como siguen.

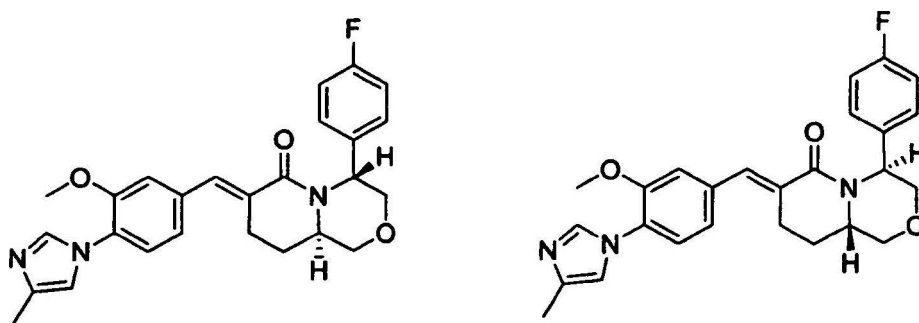
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

25 2,30 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,18 (dd, J=2,4, 11,2Hz, 1H), 4,45 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,73 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,90-7,05 (m, 6H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,72 (d, J=0,8Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplos 75 y 76

Síntesis de (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

[Fórmula 57]



Síntesis de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

35 Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 137 μl) a una disolución de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (25,6 mg) en THF (2,0 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (44,5 mg) en THF (1,0 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida.

40 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 38,5 mg de un compuesto alcohólico. Una disolución del compuesto alcohólico resultante (38,5 mg) en cloruro de metileno (2,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se

añadieron trietilamina (69,2 µl) y cloruro de metanosulfonilo (19,2 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas y 20 minutos. Se añadieron metanol (1,0 ml) y metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 160 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 19,2 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,30 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,57 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,88 (d, J=3,2Hz, 1H), 6,93-7,08 (m, 5H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H), 7,81 (d, J=1,6Hz, 1H).

Síntesis de (4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

El racemato (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtenido anteriormente (19,0 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,3 minutos (7,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 8,9 minutos (7,1 mg; >97% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,3 minutos (Ejemplo 75) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,30 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,57 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,88 (d, J=3,2Hz, 1H), 6,93-7,08 (m, 5H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H), 7,81 (d, J=1,6Hz, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 8,9 minutos (Ejemplo 76) son como siguen.

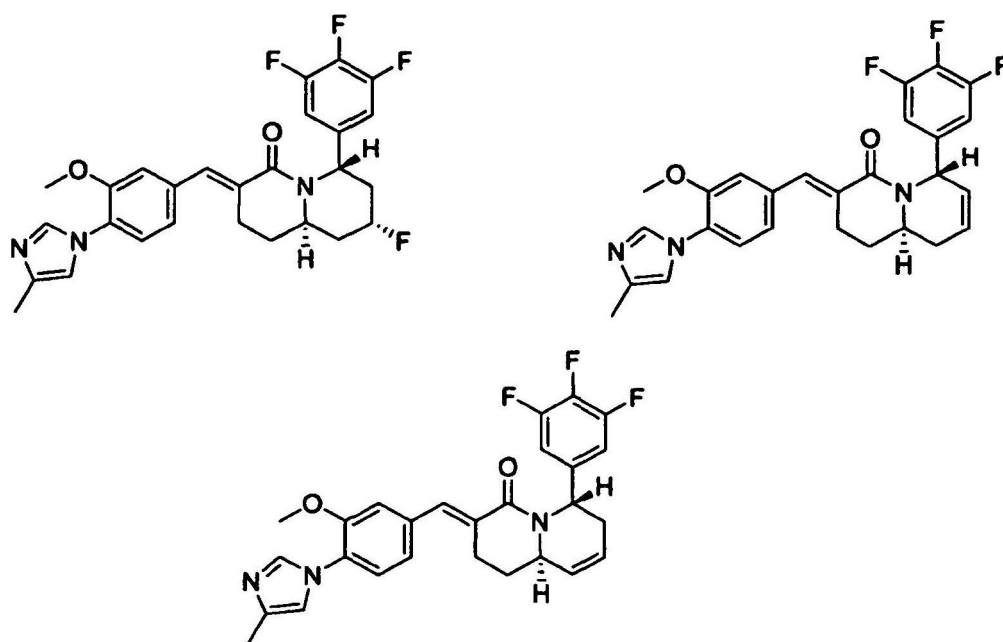
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,39-1,49 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,30 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,57 (d, J=11,2Hz, 1H), 5,88 (d, J=3,2Hz, 1H), 6,93-7,08 (m, 5H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,72 (brs, 1H), 7,81 (d, J=1,6Hz, 1H).

Ejemplos 77, 78, y 79

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona, y (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 58]



Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxy)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 332 μ l) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxy)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona obtenida en el Ejemplo 71 (59,2 mg) en THF (2,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (59,2 mg) en THF (1 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 139 mg de un aducto aldólico bruto.

Una disolución del aducto aldólico bruto (139 mg) en cloruro de metileno (3,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (185 μ l) y cloruro de metanosulfonilo (51,3 μ l) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas y 10 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 128 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 61 mg de una mezcla del aducto aldólico con el compuesto del título. Se volvieron a disolver 61 mg de la mezcla resultante en cloruro de metileno (3,0 ml), y la disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (147 μ l) y cloruro de metanosulfonilo (51,3 μ l) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante cuatro horas y 15 minutos. Se añadieron metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 128 mg) y etanol (1,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo $\rightarrow$ sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 44,1 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,38-2,41 (m, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 6,05 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,95-7,00 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 144 μ l) a una disolución de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilaniloxy)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona (44,1 mg) en THF (1,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se

añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 25,4 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

El racemato (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (25,4 mg) se separó mediante CHIRALFAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,4 minutos (13,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,2 minutos (12,1 mg; >97% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 4,4 minutos son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,2 minutos son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,98-6,04 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona, y (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (301 μl) a una disolución de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona que es un compuesto ópticamente activo obtenido anteriormente con un tiempo de retención de 4,4 minutos (228 mg) en diclorometano (20 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron hielo picado, agua, y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) y CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: sistema etanol-hexano) para obtener (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (69 mg), (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (125 mg), y (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (1,8 mg). Los valores de propiedad de (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,75-1,85 (m, 2H), 2,02-2,20 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,66-2,84 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,70-4,92 (m, 1H), 6,30 (brs, 1H), 6,87-6,96 (m, 3H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,28 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Los valores de propiedad de (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,74-1,82 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,69-2,86 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,83-5,87 (m, 1H), 6,10-6,14 (m, 1H), 6,20 (brs, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

- 5 Los valores de propiedad de (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona son como siguen.

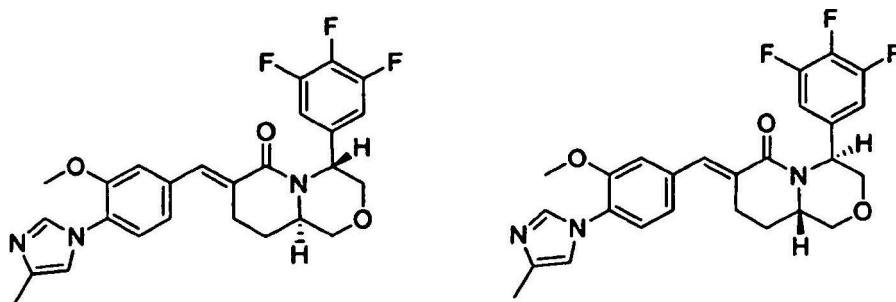
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

- 10 1,50-1,68 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,53-5,58 (m, 1H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,35 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Ejemplos 80 y 81

Síntesis de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(4S,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

- 15 [Fórmula 59]



Síntesis de 2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etanol

- 20 Se obtuvieron 9,31 g del compuesto del título a partir de 3,4,5-trifluoro-DL-fenilglicina (12,4 g) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58 (13), p. 3568-3571. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,83 (brs, 2H), 3,50 (dd, $J=7,6,10,8\text{Hz}$, 1H), 3,72 (dd, $J=4,0, 10,8\text{Hz}$, 1H), 4,04 (dd, $J=4,0, 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H).

Síntesis de (3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-carbonitrilo

- 25 Se obtuvieron 6,6 g del compuesto del título a partir de 2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etanol obtenido anteriormente (9,3 g) según el método descrito en Organic Synthesis, 1992, vol. 70, p. 54. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

- 30 1,48-1,59 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=7,2, 8,0\text{Hz}$, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 4,11 (dd, $J=2,8, 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,24 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H).

Síntesis de (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo

Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título a partir de (3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-carbonitrilo obtenido anteriormente (6,6 g) según el método descrito en European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol. 23, p. 4823-4829. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,98-2,33 (m, 4H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 1H), 4,16 (brs, 2H), 4,50-4,52 (m, 1H), 5,32-5,34 (m, 1H), 7,05-7,98 (m, 2H).

Síntesis de 1-[2-hidroxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-6-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo

Una disolución de (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo (2,0 g) en ácido clorhídrico saturado-etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante nueve días. Se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 1,48 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,68-1,88 (m, 3H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H), 3,03 (brs, 1H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,24 (q, J=7,2Hz, 2H), 5,88-5,93 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 2H).

Síntesis de (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (166 mg) y (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió borohidruro de sodio (325 mg) a una disolución de l-[2-hidroxi-l-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-6-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (1,48 g) en metanol (20 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante una hora y 20 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,22 g de un compuesto láctico bruto. Una mezcla del compuesto láctico bruto resultante (1,22 g), ácido (1S)-(+)-10-canfosulfónico (94,1 mg), y ortoformiato de trimetilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,27 g de un compuesto de metoxi bruto. Una mezcla del compuesto de metoxi resultante (950 mg), trietilsilano (4,84 ml), y TFA (10 ml) se agitó a 70°C durante 15,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (166 mg) y (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (64 mg). Las propiedades físicas de (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30-1,40 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 3,26 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,82 (dd, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 3,89 (dd, J=2,8, 11,2Hz, 1H), 4,35 (d, J=12,4Hz, 1H), 5,68 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H).

Las propiedades físicas de (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona son como siguen

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,60 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 3,56 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,63 (dd, J=6,4, 12,0Hz, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 3,94 (dd, J=4,0, 11,2Hz, 1H), 4,16 (dd, J=4,0, 12Hz, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(4R*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió TMSI (327 μl) a una disolución de (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (437 mg) y TMED (693 μl) en cloruro de metileno (15 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Después se añadió yodo (582 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante una hora y 10 minutos. Una disolución saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto yodado. Una mezcla del compuesto yodado resultante con fosfito de trietilo (2,6 ml) se agitó a 120°C durante cinco horas. El disolvente se eliminó mediante un evaporador. Después se añadieron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (430 mg) e hidróxido de litio (193 mg) a una disolución del residuo resultante en THF-etanol (10:1, 16,5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,41-1,51 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,92-2,52 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,29 (t, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,41 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5,81 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(4S,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

El racemato (E)-(4R*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtenido anteriormente se separó mediante CHIRALPAK™ IA-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: sistema etanol-hexano) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,0 minutos (209 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 12,5 minutos (203 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,0 minutos (Ejemplo 80) son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,41-1,51 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,29 (t, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,41 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5,81 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 12,5 minutos (Ejemplo 81) son como siguen.

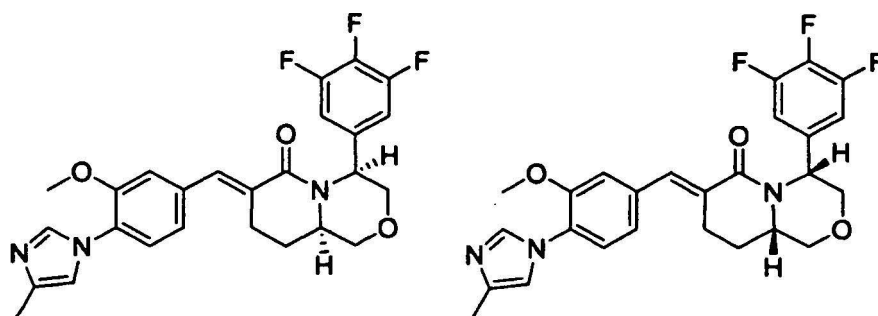
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,41-1,51 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,29 (t, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,41 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5,81 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplos 82 y 83

Síntesis de (E)-(4S,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

[Fórmula 60]



Síntesis de (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió TMSI (152 μl) a una disolución de (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona sintetizada mediante el método de los Ejemplos 80 y 81 (204 mg) y TMED (377 μl) en cloruro de metileno (7,0 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Después se añadió yodo (272 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante una hora. Se añadieron una disolución saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto yodado. Una mezcla del compuesto yodado resultante con fosfito de trietilo (2,0 ml) se agitó a 120°C durante siete horas. El disolvente se eliminó mediante un evaporador. Después se

añadieron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (301 mg) e hidróxido de litio monohidratado (89,9 mg) a una disolución del residuo resultante en THF-etanol (10:1, 7,7 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y 20 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 300 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,60-1,75 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,62 (t, J=11,6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,86 (dd, J=4,8, 12,4Hz, 1H), 3,96 (dd, J=9,0, 11,6Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,32 (dd, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 5,02 (dd, J=3,6, 4,8Hz, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,4Hz, 1H).

Síntesis de (E)-(4S,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona y (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

El racemato (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtenido anteriormente se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: alcohol isopropílico) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 22,0 minutos (69,6 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26,2 minutos (61 mg; >95% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 22,0 minutos (Ejemplo 82) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,60-1,75 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,62 (t, J=11,6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,86 (dd, J=4,8, 12,4Hz, 1H), 3,96 (dd, J=4,0, 11,6Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,32 (dd, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 5,02 (dd, J=3,6, 4,8Hz, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,4Hz, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26,2 minutos (Ejemplo 83) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,60-1,75 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,62 (t, J=11,6Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,86 (dd, J=4,8, 12,4Hz, 1H), 3,96 (dd, J=4,0, 11,6Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,32 (dd, J=3,6, 12,4Hz, 1H), 5,02 (dd, J=3,6, 4,8Hz, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,4Hz, 1H).

También se sintetizó separadamente (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona mediante el método siguiente.

Síntesis de (S)-5-benciloximetilmorfolin-3-ona

Se añadió cloruro de bromoacetilo (5,06 ml) a una disolución mixta de (R)-(+)-2-amino-3-benciloxi-1-propanol (10 g) en tolueno (100 ml) y una disolución 2 N de hidróxido de sodio (100 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después a 60°C durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Después se añadió una disolución mixta de tolueno-THF (1:1) a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,36 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,42 (t, J=9,2Hz, 1H), 3,54 (dd, J=9,2, 5,2Hz, 1H), 3,62 (dd, J=12,0, 6,0Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,86 (dd, J=12,0, 4,0Hz, 1H), 4,12 (d, J=16,8Hz, 1H), 4,18 (d, J=16,8Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,29 (bs, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H).

Síntesis de (S)-3-benciloximetil-5-oxomorfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron TEA (1,72 ml), 4-dimetilaminopiridina (189 mg), y dicarbonato de di-terc-butilo (2,02 g) a una disolución de (S)-5-benciloximetilmorfolin-3-ona (1,36 g) en acetonitrilo (25 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añadieron salmuera y acetato de etilo a la disolución de la

reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,65 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50 (s, 9H), 3,57 (dd, J=8,8, 4,8Hz, 1H), 3,68-3,75 (m, 2H), 4,08-4,28 (m, 4H), 4,53 (d, J=12,0Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,0Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H).

Síntesis de {(S)-1-benciloximetil-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorofenil)etoxi]etil}carbamato de terc-butilo

10 A una suspensión de magnesio (249 mg) en éter dietílico (5 ml), se añadió gota a gota a 40°C durante 10 minutos 1-bromo-3,4,5-trifluorobenceno (446 µl), y la disolución de la reacción se agitó a 40°C durante una hora. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de (S)-3-benciloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a -40°C durante 10 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C durante una hora. Se añadió en pequeñas porciones a -40°C una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución, y la disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 952 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

20 1,43 (s, 9H), 3,54 (dd, J=9,2, 6,0Hz, 1H), 3,61-3,71 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,51 (s,2H), 4,61 (s,2H), 5,02 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,50-7,62 (m, 2H).

Síntesis de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]metanol

25 Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadió a una disolución de {(S)-1-benciloximetil-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorofenil)etoxi]etil}carbamato de terc-butilo (3,55 g) en acetato de etilo (30 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró a presión reducida. Se añadió 10% de paladio-carbono (que contiene 50% de agua, 167 mg) a una disolución del residuo resultante en metanol (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El paladio-carbono en la disolución de la reacción se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,52 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,13-3,22 (m, 2H), 3,34 (dd, J=10,8, 10,4Hz, 1H), 3,53 (dd, J=10,8, 6,4Hz, 1H), 3,67 (dd, J=10,8, 4,0Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,8, 3,2Hz, 1H), 3,85 (dd, J=10,8, 3,2Hz, 1H), 3,96 (dd, J=10,4, 3,2Hz, 1H), 7,02-7,25 (m, 2H).

Síntesis de 1-[(3S,5R)-3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-4-il]-(3-buten)-1-ona

40 Se añadieron secuencialmente ácido vinilacético (0,784 ml), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (2,35 g), y TEA (1,71 ml) a una disolución de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]metanol (1,52 g) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añadieron una disolución 1 N de ácido clorhídrico y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una disolución 1 N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,66 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 316 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,30 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,65 (dd, J=12,0, 4,0Hz, 1H), 3,76 (dd, J=12,8, 4,0Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,99 (d, J=12,0Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,8Hz, 1H), 5,15-5,29 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H).

50 Síntesis de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,664 ml) a una disolución de DMSO (0,576 ml) en diclorometano (40 ml) a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución de 1-

[(3S,5R)-3hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-4-il]-(3-buten)-1-ona (1,6 g) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (3,54 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a -78°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y después la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto aldehídico. Se añadió hidruro de sodio (60% de aceite, 0,304 g) a una disolución mixta de fosfonoacetato de trimetilo (1,46 ml) en THF (35 ml) y DMF (8 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución del compuesto aldehídico obtenido anteriormente en THF (5 ml) se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,24 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H].

Síntesis de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetrahidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (285 mg) a una disolución de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo (1,24 g) en diclorometano (100 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (3 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 10 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 250 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 284 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,91-3,11 (m, 2H), 3,62-3,69 (m, 2H), 4,06 (dd, J=11,2, 4,0Hz, 1H), 4,22 (dd, J=12,0, 3,2Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,76-4,80 (m, 1H), 5,57-5,61 (m, 1H), 5,93-6,01 (m, 1H), 6,83-6,95 (m, 2H).

Síntesis de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió óxido de platino (20,1 mg) a una disolución de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetrahidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (250 mg) en metanol (6 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 252 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 286 [M⁺+H].

Síntesis de [(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietilo

Se añadió yodotrimetilsilano (0,188 ml) a una disolución de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (252 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilediamina (0,466 ml) en cloruro de metileno (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió yodo (336 mg) a la disolución de la reacción con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de yoduro. Se añadió fosfito de trietilo (3 ml) al compuesto de yoduro resultante, y la mezcla se agitó a 120°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 372 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 422 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-[(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (63,4 mg) a una disolución mixta de [(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietilo (372 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (229 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) y etanol (2 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica resultante se

secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 163,2 mg del compuesto del título.

- 5 Se sintetizó también separadamente mediante el método siguiente (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetrahidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona como un intermedio para sintetizar (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona.

Síntesis de (3S,5R)-3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolina-4-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

- 10 Se añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (327 mg) a una disolución mixta de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]metanol (250 mg) en diclorometano (5 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron diclorometano y una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 470 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

- 15 ESI-MS; m/z 470 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) 6 (ppm):

2,79 (brs, 1H), 3,15 (brm, 1H), 3,43-3,47 (dd, J=3,6, 11,6Hz, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,90 (d, J=12,0Hz, 1H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,65-4,73 (m, 2H), 4,86-4,90 (dd, J=4,8Hz, 6,4Hz, 1H), 6,99 (brt, 2H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,55-7,57 (brd, 2H), 7,71-7,73 (d, J=7,2Hz, 2H).

Síntesis de 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo

- 20 Se añadió DMSO (0,14 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,16 ml) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante cinco minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante cinco minutos. Una disolución de (3S,5R)-3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolina-4-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (470 mg) en diclorometano (2 ml) se añadió a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (0,86 ml) a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después se añadió diclorometano a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (0,28 ml) a una disolución mixta de hidruro de sodio (que contiene 60% de aceite mineral, 58 mg) en THF (10 ml)-DMF (2 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una disolución del residuo obtenido anteriormente en THF (2 ml) se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. Se añadió dietilamina (1 ml) a una disolución del residuo en acetonitrilo (4 ml), y la disolución de la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió tolueno a la disolución de la reacción, que después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 227 mg de una mezcla de isómeros E/Z del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 302 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

- 40 3,10-3,30 (brm, 2H), 3,73-4,02 (brm, 6H), 4,45-4,62 (brm, 1H), 5,91-6,17 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,02-7,10 (mbr, 2H).

Síntesis de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo y (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo

- 45 Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,2 ml), ácido vinilacético (0,09 ml), y BOPCl (275 mg) a una disolución de 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo (217 mg) en THF (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una disolución 0,5 N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 110 mg de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo y 132 mg de (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo. Los valores de propiedad de los isómeros son como siguen.

(E)-3-[(3S,5R)-4-(3-Butenol)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,11-3,23 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,77-3,84 (ddd, J=4,0, 12,0, 13,4Hz, 2H) 4,10-4,15 (m, 2H), 4,51-4,48 (brd, 2H), 5,13-5,26 (m, 2H), 5,51-5,64 (m, 2H), 6,50-6,55 (dd, J=4,8, 16,0Hz, 1H), 7,23 (brt, 2H).

(Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-Butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 3,01-3,08 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,78-4,02 (m, 2H), 4,01-4,05 (d, J=12,0Hz, 1H), 4,50-4,53 (d, J=12,8Hz, 1H), 5,14-5,23 (m, 2H), 5,63-5,70 (m, 3H), 5,90-6,00 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 2H).

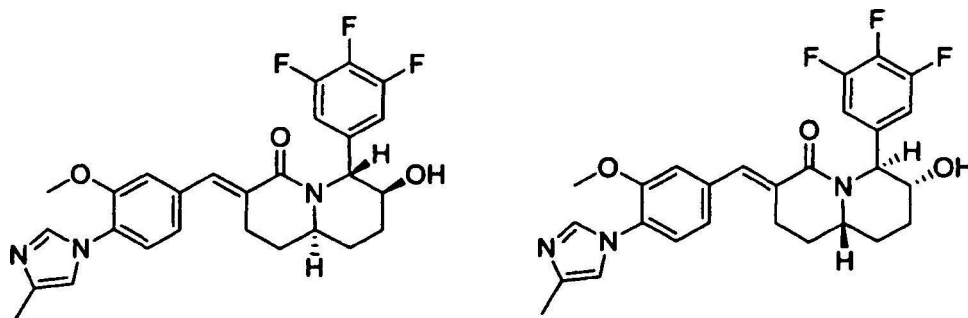
Síntesis de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetrahidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (27,7 mg) a una disolución de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo (109,8 mg) y (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo (132,5 mg) en diclorometano (12 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,5 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 10 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: heptano: acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener 96,6 mg del compuesto del título.

Ejemplos 84 y 85

Síntesis de (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 61]



Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió TBAF (disolución 1M en THF, 7,26 ml) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (1,50 g) en THF (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 1,06 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,56-1,65 (m, 1H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 2H), 3,81-3,99 (m, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 5,90 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (776 μl) y trietilamina (2,79 ml) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (1,0 g) en cloruro de metileno (20 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se eliminó mediante un evaporador. Después se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 3,22 g) a una disolución mixta del residuo resultante en THF-etanol (17 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Para hacer desaparecer el material de partida, se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 5,0 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 681 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 1,64-1,73 (m, 2H), 1,74-1,98 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 6,03-6,08 (m, 1H), 6,20 (brs, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H).

Síntesis de (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona y (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona

10 Se añadió mCPBA (1,04 g) a una disolución de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (681 mg) en cloruro de metileno (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona (283 mg) y (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona (235 mg). Las propiedades físicas de (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

20 1,54-1,60 (m, 1H), 1,63-1,86 (m, 3H), 1,92 (td, J=5,6, 15,2Hz, 1H), 2,10 (dd, J=12, 15,2Hz, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 6,34 (brs, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H).

Las propiedades físicas de (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

25 1,60-1,68 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,36-2,50 (m, 2H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,59 (t, J=4,4Hz, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 5,94 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H).

Síntesis de (6R*,7S*,9aR*)-7-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

30 Una disolución de (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona (123 mg) en THF (4,0 ml) se enfrió hasta -78°C. Se añadió borohidruro de litio y trietilo (disolución 1 M en THF, 620 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 125 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,42-1,48 (m, 1H), 1,60-1,82 (m, 4H), 1,82-2,06 (m, 3H), 2,47-2,62 (m, 2H), 2,81 (brs, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,98-4,52 (m, 1H), 5,97 (brs, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H).

Síntesis de (6R*,7S*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

40 Una disolución de (6R*,7S*,9aR*)-7-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (164 mg), TBSCI (165 mg), imidazol (149 mg), y DMAP (6,7 mg) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Para hacer desaparecer el material de partida, se añadió TBSCI (165 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 227 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,25-1,32 (m, 1H), 1,48-1,70 (m, 4H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,34-2,50 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 1H), 4,29 (brs, 1H), 5,73 (brs, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H).

50 (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilanilo)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 336 mg del compuesto del título a partir de (6R*,7S*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona (227 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 80 y 81. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

5 0,13 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 2H), 2,00-2,16 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,39-4,41 (m, 1H), 5,89 (brs, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona

10 Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título a partir de (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilanilo)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona (336 mg) de la misma manera como en Ejemplo 71. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

15 1,45-1,54 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 3H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona y (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona

20 El racemato (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona obtenido anteriormente se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,4 minutos (35 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11,9 minutos (30 mg; >99% ee).

25 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,4 minutos (Ejemplo 84) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

30 1,45-1,54 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 3H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 11,9 minutos (Ejemplo 85) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

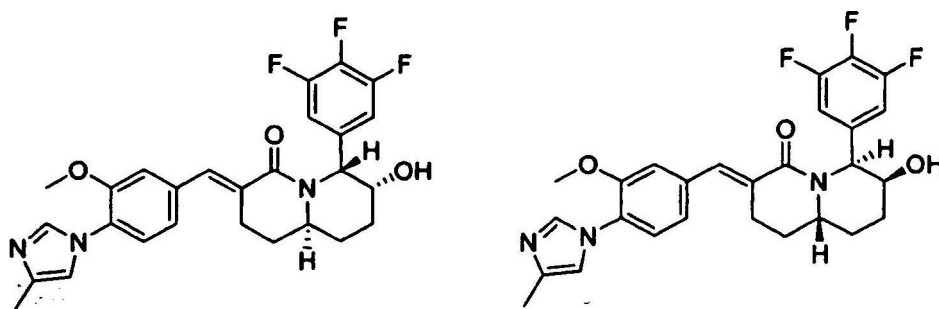
35 1,45-1,54 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 3H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,73 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplos 86 y 87

Síntesis de (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona y (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona

40

[Fórmula 62]



Síntesis de (6R*,7R*,9aR*)-7-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título (pureza: 50%) a partir de (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octahidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona de la misma manera como en los Ejemplos 84 y 85. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-2,18 (m, 8H), 2,36-2,50 (m, 2H), 3,02 (brs, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 6,06 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H).

Síntesis de (6R*,7R*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título a partir de (6R*,7R*,9aR*)-7-hidroxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (45 mg, pureza: 50%) de la misma manera como en los Ejemplos 84 y 85. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,06 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,38-2,56 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 5,96 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 29 mg del compuesto del título a partir de (6R*,7R*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilaniloxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (28 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 80 y 81. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,26-1,40 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 9,02-4,18 (m, 1H), 6,03 (d, J=5,2Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,22-7,32 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvo un racemato (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona a partir de (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (29 mg) de la misma manera como en Ejemplo 71. Después, el racemato se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,0 minutos (3,7 mg; >80% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,7 minutos (5,2 mg; >71% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,0 minutos (Ejemplo 86) son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,34-1,38 (m, 1H), 1,50-1,78 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,12-9,20 (m, 1H), 6,12 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,72 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,7 minutos (Ejemplo 87) son como siguen.

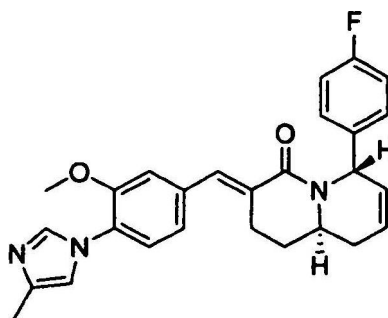
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,34-1,38 (m, 1H), 1,50-1,78 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 1H), 6,12 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,72 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 7,79 (s, 1H).

Ejemplo 88

Síntesis de (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

10 (Fórmula 63]



Síntesis de 1-(4-bromobutil)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona

15 Se obtuvieron 6,66 g del compuesto del título a partir de 4-metoxipiridina (2,0 ml), bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en THF, 20,7 ml), y cloruro de 4-bromobutilo (2,4 ml) según el método descrito en Tetrahedron Letters, 1986, vol. 27, p. 4549-4552. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,20-2,32 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 3H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 5,47 (brd, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,00 (brs, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,75 (brs, 1H).

Síntesis de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona

20 Se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título a partir de 1-(4-bromobutil)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidruro de tributilestaño (1,87 ml), y AIBN (386 mg) según el método descrito en The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol. 58, p. 4198-4199. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,58-1,82 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,95-2,56 (m, 3H), 2,80 (dd, $J=15,6$, 7,2Hz, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 6,54 (brd, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-octahidroquinolizin-4-ona

30 Una disolución de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexahidroquinolizin-2,6-diona (790 mg) en metanol (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (149 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante dos horas y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 760 mg de un compuesto alcohólico bruto. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

35 1,52-2,15 (m, 7H), 2,44-2,69 (m, 3H), 3,30-3,36 (m, 1/3H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,22 (brs, 2/3H), 5,99-6,00 (brd, $J=6,4\text{Hz}$, 2/3H), 6,22-6,23 (brd, $J=6,4\text{Hz}$, 1/3H), 7,00-7,04 (m, 4/3H), 7,15-7,18 (m, 2/3H), 7,22-7,27 (m, 2H).

Síntesis de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona y (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Una disolución de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-octahidroquinolizin-4-ona (203 mg) en DMF (5,0 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente imidazol (262 mg), TBSCl (291 mg), y DMAP (9,42 mg) a la disolución de

la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 183 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona y 31,8 mg de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona. Los valores de propiedad de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,00 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,41-2,52 (m, 1H), 2,52-2,70 (m, 2H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,26-4,27 (m, 1H), 6,04 (brd, J=6,4Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H).

Los valores de propiedad de (6S*,8R*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,04 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,57-1,63 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 4H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,43-2,60 (m, 3H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 6,17-6,19 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 2H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

Se añadió LDA (disolución 1,5 M en THF, 1,11 ml) a una disolución de (6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)octahidroquinolizina-4-ona (298 mg) en THF (5,0 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (179 mg) en THF (3 ml) a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para obtener 443 mg de un aducto aldólico bruto.

Una disolución del aducto aldólico bruto (443 mg) en cloruro de metileno (7 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (416 µl) y cloruro de metanosulfonilo (115 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto mesílico bruto. Se añadieron metóxido de sodio (121 mg) y metanol (1,0 ml) a una disolución del compuesto mesílico bruto en THF, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 330 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm)

0,00 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,75-1,96 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,26-9,32 (m, 1H), 6,08-6,12 (m, 1H), 7,03-7,18 (m, 7H), 7,22-7,40 (m, 2H), 7,87 (s, 1H).

Síntesis de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona

Se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 1,15 ml) a una disolución de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(terc-butildimetilsilanilo)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizina-4-ona (330 mg) en THF (5,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo → sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 232 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,16-7,34 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H).

5 Síntesis de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona y (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona

10 El racemato (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona obtenido anteriormente (232 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,0 minutos (89 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,7 minutos (89 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 5,0 minutos son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

15 1,75-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,16-7,34 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,7 minutos son como siguen.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,96 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 4H), 7,16-7,34 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H).

25 Síntesis de (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se obtuvieron 784 mg del compuesto del título a partir de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona (884 mg) de la misma manera como en Ejemplo 71. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

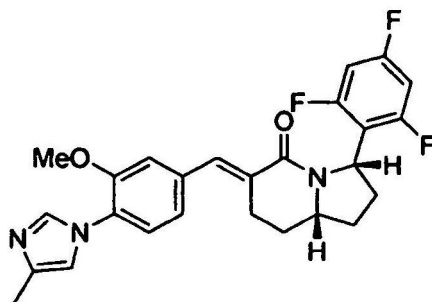
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

30 1,70-1,80 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,88-5,94 (m, 1H), 6,04-6,10 (m, 1H), 6,34 (brs, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

Ejemplo 89

35 Síntesis de (3S,8aS)-6-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

[Fórmula 64]



Síntesis de (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo

40 A una disolución de éster 2-etílico éster 1-terc-butílico del ácido (R)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxílico (CAS nº 128811-48-3; 5,7 g) en tetrahidrofurano (30 ml), bromuro de 2,4,6-trifluorofenilmagnesio (disolución 0,24 M en THF; 100 ml)

se añadió gota a gota a -40°C durante una hora, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C durante 12 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 6,2 g de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoato de etilo. Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadió a una disolución del (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoato de etilo resultante en acetato de etilo (30 ml), y la disolución se agitó durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió 10% de paladio-carbono (100 mg) a una disolución del residuo en acetato de etilo (20 ml) y etanol (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. durante 21 horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4,34 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H].

Síntesis de [(2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol

Se añadió LAH (724 mg) a una disolución de (2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de etilo (4,34 g) en THF (100 ml) a -15°C durante una hora. La disolución de la reacción se agitó a -15°C durante 19 horas. Se añadieron secuencialmente agua (0,8 ml), una disolución 5 N de hidróxido de sodio (0,8 ml), y agua (2,5 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3,68 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 232 [M⁺+H].

Síntesis de (2R,5S)-2-hidroximetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,21 g) a una disolución de [(2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol (3,68 g) y trietilamina (4,4 ml) en DMF, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadió imidazol (1 g) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó durante una hora. Después se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N enfriado en hielo a la disolución, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → heptano:acetato de etilo =1:1) para obtener 2,82 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 332 [M⁺+H].

Síntesis de (2R,5S)-2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de DMSO (1,62 g) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de oxalilo (1,62 g) en cloruro de metileno (5 ml) a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una disolución de (2R,5S)-2-hidroximetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,82 g) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 70 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (5,94 ml) a la disolución, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 40 minutos. A la disolución de la reacción se añadieron disolución mixta de tolueno-THF (1:1) y disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se volvió a la temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1 N, agua saturada con bicarbonato de sodio, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (2,5 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (que contiene 60% de aceite mineral, 511 mg) en THF (70 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Una disolución del residuo anterior en THF (30 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → heptano:acetato de etilo =1:1) para obtener 2,23 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 400 [M⁺+H].

Síntesis de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml) se añadió a una disolución de (2R,5S)-2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,23 g) en acetato de etilo (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se concentró a presión

reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadieron secuencialmente trietilamina (1,1 ml), ácido vinilacético (0,38 ml), y BOPCl (1,58 g) a una disolución del residuo en THF (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la disolución de la reacción se añadieron mixta de tolueno-THF (1:1) y ácido clorhídrico acuoso 1 N, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con una disolución 1 N de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 1,35 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 368 [$M^+ + H$].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-5-ona

Una disolución de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenilo)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etilo (1,35 g) y catalizador de Grubbs de 2ª generación (155 mg) en cloruro de metileno (70 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (0,5 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano -> heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener 548 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 268 [$M^+ + H$].

Síntesis de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió óxido de platino (25 mg) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-1H-indolizin-5-ona (548 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 550 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 270 [$M^+ + H$].

Síntesis de (3S,8aS)-6-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona

Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,44 ml) a una disolución de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona (550 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (1,08 ml) en cloruro de metileno (10 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (777 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron una disolución saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción. La mezcla se volvió a la temperatura ambiente, y después la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en fosfito de trietilo (2 ml) se agitó a 120°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo en THF (20 ml) y etanol (5 ml), se añadieron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (443 mg) e hidróxido de litio monohidratado (258 mg), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 523 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

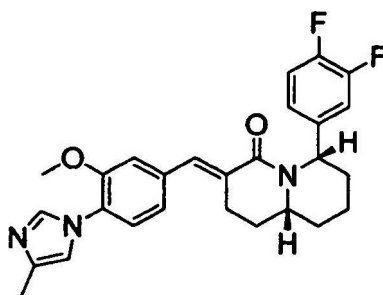
ESI-MS; m/z 468 [$M^+ + H$]. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm)

1,68-1,83 (m, 1H), 1,93-2,10 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,34-2,47 (m, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 3,10 (brd, J=16,4Hz, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,39 (d, J=10,0Hz, 1H), 6,61 (t, J=8,8Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (brs, 1H), 7,05 (brd, J=8,4Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,72 (brs, 1H).

Ejemplo 90

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 65]



Síntesis de éster 1-terc-butilico éster 2-metilico del ácido (R)-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxílico

Se añadió cloruro de tionilo (206 ml) a metanol (750 ml) a -20°C durante una hora, y la disolución de la reacción se agitó a -20°C durante 15 minutos. Se añadió ácido (R)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (CAS #72002-30-3) (26,0 g) a la disolución de la reacción a -20°C. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (62,2 ml), DMAP (13,6 g), y dicarbonato de di-terc-butilo (146 g) a una disolución del residuo en acetonitrilo (700 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. Adicionalmente, la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 32,5 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50 (s, 9H), 1,65-1,85 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,45-2,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,68-4,74 (s, 1H).

Síntesis de (2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de éster 1-terc-butilico éster 2-metilico del ácido (R)-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxílico (820 mg) en THF (12 ml), se añadió bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (disolución 0,5 M en THF, 7,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 20 minutos. La disolución de la reacción se agitó a -78°C hasta -10°C durante dos horas, y después se paralizó con disolución saturada de cloruro de amonio a -10°C. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(3,4-difluorofenil)-6-oxohexanoato de metilo (850 mg). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (25 ml) a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(3,4-difluorofenil)-6-oxohexanoato de metilo (2,45 g) en acetato de etilo (25 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se hizo básico con una disolución de bicarbonato de sodio saturada. Después, se añadió cloroformo al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. Se añadió paladio al 10% sobre carbón (150 mg) a una disolución del residuo en metanol (30 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,25 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 256 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,33-1,47 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,16 (brs, 1H), 3,48 (dd, J=11,2,2,8Hz, 1H), 3,63 (dd, J=11,2,2,8Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H).

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se añadió cianofosfonato de dietilo (3,14 ml) a una disolución de (2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo (1,61 g), ácido vinilacético (1,78 ml), y trietilamina (5,27 ml) en DMF (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (2R,6S)-1-(3-butenilo)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo. Se añadió borohidruro de litio (315 mg) a una disolución de (2R, 6S)-1-

(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo en THF (40 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La disolución de la reacción se añadió a una disolución mixta de una disolución enfriada de cloruro de amonio en acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1-[(2S,6R)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-3-buten)-1-ona. Se añadió DMSO (0,92 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,56 ml) en diclorometano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante cinco minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 1-[(2S,6R)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-3-buten)-1-ona en diclorometano (7 ml) a la disolución de la reacción a -78°C durante 20 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (2,7 ml) a la disolución de la reacción a -78°C durante 10 minutos, y después la disolución de la reacción se agitó a -60°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se paralizó con disolución saturada de cloruro de amonio a -60°C y se calentó hasta la temperatura ambiente. Después, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (1,06 ml) a una disolución mixta de hidruro de sodio al 60% (161 mg) en THF (20 ml)-DMF (4 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución del residuo obtenido anteriormente en THF (3 ml) se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución enfriada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo y (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo. Una disolución de una mezcla de (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo con (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo y catalizador de Grubbs de 2ª generación (187 mg) en cloruro de metileno (140 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (0,30 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 418 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 264 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió óxido de platino (48 mg) a una disolución de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (558 mg) en metanol (15 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 400 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió yodotrimetilsilano (0,34 ml) a una disolución de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (400 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,80 ml) en cloruro de metileno (13 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (575 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de yodo. Una mezcla del compuesto de yodo resultante con fosfito de trietilo (6 ml) se agitó a 120°C durante cinco horas.

La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (190 mg) a una disolución mixta del residuo y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (392 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, que se lavó después secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 490 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

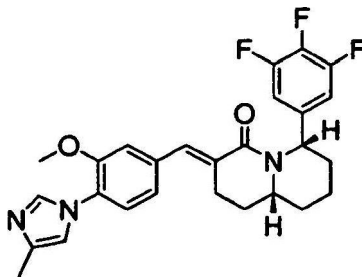
ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,33-1,82 (m, 5H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,48 (brs, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,02-7,16 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,72 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,81 (brd, J=2,4Hz, 1H).

5 Ejemplo 91

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 66]



10 Síntesis de (2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo

[0500] A una disolución de éster 2-metílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxílico (13,0 g) en THF (140 ml), se añadió bromuro de 3,4,5-trifluorofenilmagnesio (preparado a partir de 1-bromo-3,4,5-trifluorobenceno (11,7 g) y magnesio (1,48 g) mediante el método descrito en Org. Synth., 2001, 79, 176) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se agitó a -78°C hasta -10°C durante dos horas, y después se paralizó con disolución saturada de cloruro de amonio a -10°C. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (150 ml) se añadió a una disolución del residuo en acetato de etilo (150 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante nueve horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se hizo básico con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después, se añadió cloroformo al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. Se añadió paladio al 10% sobre carbón (700 mg) a una disolución del residuo en metanol (200 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante nueve horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 5,47 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se añadió cianofosfonato de dietilo (10,0 ml) a una disolución de (2R,6S)-6-(3,4,5-difluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo (5,47 g), ácido vinilacético (5,67 ml), y trietilamina (16,8 ml) en DMF (140 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo. Se disolvió (2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo en THF (120 ml). Se añadió borohidruro de litio (826 mg) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se añadió a una disolución mixta de una disolución enfriada de cloruro de amonio en acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona. Se añadió DMSO (1,18 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,36 ml) en diclorometano (90 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante cinco minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona en diclorometano (10 ml) a la disolución de la reacción a -78°C durante 20 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (8,65 ml) a la disolución de la reacción a -78°C durante 10 minutos, y después la disolución de la reacción se agitó a -50°C durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (3,44 ml) a

una disolución mixta de hidruro de sodio al 60% (520 mg) en THF (70 ml)-DMF (14 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución del residuo obtenido anteriormente en THF (10 ml) se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución enfriada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo y (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo. Una disolución de una mezcla de (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo con (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenilo)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo y catalizador de Grubbs de 2ª generación (707 mg) en cloruro de metileno (300 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (1,15 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 2,01 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 282 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió óxido de platino (162 mg) a una disolución de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (2,01 g) en metanol (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante siete horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,79 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 284 [M⁺+H].

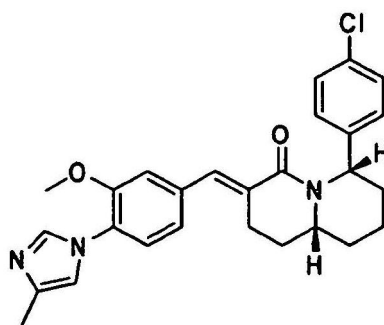
Síntesis de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió yodotrimetilsilano (1,41 ml) a una disolución de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (1,79 g) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (3,34 ml) en cloruro de metileno (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (2,41 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-yodooctahidroquinolizin-4-ona. Una mezcla de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-yodooctahidroquinolizin-4-ona con fosfito de trietilo (20 ml) se agitó a 120°C durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (792 mg) a una disolución mixta del residuo y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (1,64 g) en tetrahidrofurano (45 ml) y etanol (15 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, que se lavó después secuencialmente con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo -> sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 2,46 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,34-1,85 (m, 5H), 2,05-2,30 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,65-2,76 (m, 1H), 3,12 (brd, J=16,0Hz, 1H), 3,79 (brt, J=11,2Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,43 (brs, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,72 (brs, 1H), 7,79 (brs, 1H).

Ejemplo 92

Síntesis de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 67]



Síntesis de (2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo

A una disolución de éster 2-metílico éster 1-terc-butilico del ácido (R)-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxílico (9,00 g) en THF (120 ml), se añadió bromuro de 4-clorofenilmagnesio (disolución 1,0 M en éter dietílico, 42 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 20 minutos. La disolución de la reacción se calentó desde -78°C hasta -40°C durante 1,5 horas mientras se agitaba, y después se paralizó con disolución saturada de cloruro de amonio a -40°C. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-6-oxohexanoato de metilo (9,53 g). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (90 ml) a una disolución de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-6-oxohexanoato de metilo (9,53 g) en acetato de etilo (90 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se hizo básico con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después, se añadió cloroformo al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (3,29 g) y después ácido acético (4,27 ml) a una disolución del residuo en metanol (150 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) y se solidificó con un sistema de heptano-éter diisopropílico para obtener 2,47 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H], RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,38-1,60 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,17 (brs, 1H), 3,49 (dd, J=10,8, 2,8Hz, 1H), 3,63 (dd, J=11,2, 2,8Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,25-7,34 (m, 4H).

Síntesis de [(2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]metanol

Se añadió (2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-carboxilato de metilo (2,47 g) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (508 mg) en THF (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -20°C, y la disolución de la reacción se agitó a -20°C durante una hora. Se añadieron secuencialmente agua (0,51 ml), una disolución 5 N de hidróxido de sodio (0,51 ml), y agua (1,53 ml) a la disolución de la reacción a -20°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción. Después, la disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,90 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 226 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3,6,7,8,9a-hexahidroquinolizin-4-ona

Se añadieron secuencialmente trietilamina (2,20 ml), ácido vinilacético (1,16 ml), y BOPCl (3,47 g) a una disolución de [(2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]metanol (2,36 g) en THF a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Una disolución mixta de acetato de etilo-tolueno (1:1) y ácido clorhídrico 0,5 N se añadieron a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una disolución de hidróxido de sodio 0,5 N, una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener 1-[(2S,6R)-2-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona. Se añadió DMSO (1,04 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (1,20 ml) en diclorometano (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C durante cinco minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Una disolución de 1-[(2S,6R)-2-(4-clorofenil)-6-

(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona en diclorometano (10 ml) se añadió a la disolución de la reacción a -78°C durante 20 minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (7,64 ml) a la disolución de la reacción a -78°C durante 10 minutos, y después la disolución de la reacción se agitó a -50°C durante una hora. La disolución de la reacción se añadió a agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto aldehídico bruto (2,68 g). Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (2,73 ml) a una disolución mixta de hidruro de sodio 60% (413 mg) en THF (50 ml)-DMF (10 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución del compuesto aldehídico bruto obtenido anteriormente (2,41 g) en THF (10 ml) se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se añadió a una disolución enfriada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener un isómero poco polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo (0,65 g) y un isómero muy polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo (1,10 g). Una disolución del isómero poco polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo (0,65 g) y catalizador de Grubbs de 2ª generación (158 mg) en cloruro de metileno (60 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (0,26 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró a presión reducida. Igualmente, una disolución del isómero muy polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metilo (1,10 g) y catalizador de Grubbs de 2ª generación (268 mg) en cloruro de metileno (100 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (0,44 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró a presión reducida. Los residuos obtenidos de ambos isómeros se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,09 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 262 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió óxido de platino (95 mg) a una disolución de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona (1,09 g) en metanol (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 877 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 264 [M⁺+H].

Síntesis de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona

Se añadió yodotrimetilsilano (0,74 ml) a una disolución de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)octahidroquinolizin-4-ona (877 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (1,76 ml) en cloruro de metileno (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (1,26 g) a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron una disolución de tiosulfato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-yodoctahidroquinolizin-4-ona. Una mezcla de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-yodoctahidroquinolizin-4-ona con fosfito de trietilo (10 ml) se agitó a 120°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener [(6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (422 mg) a una disolución mixta de [(6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-4-oxooctahidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietilo y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (869 mg) en tetrahidrofurano (21 ml) y etanol (7 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo -> sistema acetato de etilo-metanol) para obtener 1,07 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

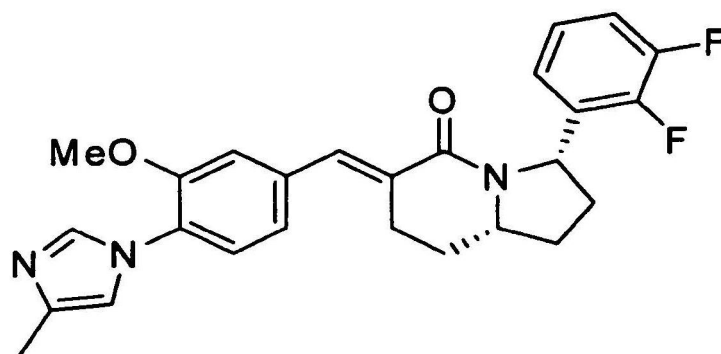
ESI-MS; m/z 462 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,33-1,80 (m, 5H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,11-2,30 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,51 (brs, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,20 (brd, J=8,4Hz, 2H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,81 (brd, J=2,8Hz, 1H)

Ejemplo 93

- 5 Síntesis de (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona

[Fórmula 68]



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera como en Ejemplo 56.

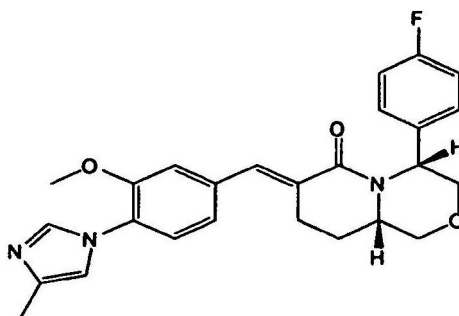
- 10 ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,62-1,88 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,26-2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,48 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,90-7,12 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,72 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplo 94

- 15 Síntesis de (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

[Fórmula 69]

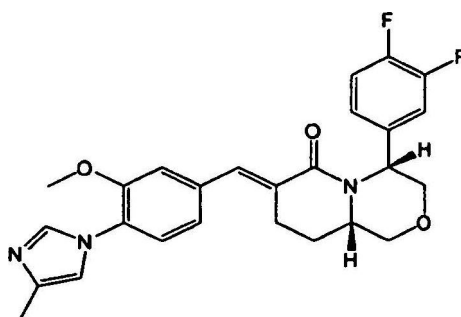


- 20 Se obtuvieron 18,9 mg del compuesto del título a partir de [(3S,5R)-5-(4-fluorofenil)morfolin-3-il]metanol (250 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 82 y 83. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,62-1,73 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,12-3,17 (m, 1H), 3,66 (dd, J=11,2,11,2Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,35 (dd, J=12,0,3,6Hz, 1H), 5,14 (t, J=4,0Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 4H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

- 25 Ejemplo 95

Síntesis de (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

[Fórmula 70]



Síntesis de (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título a partir de [(3S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)morfolin-3-il]metanol (779 mg) de la misma manera como en el otro método en los Ejemplos 82 y 83. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 268 $[M^+ + H]$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,50-1,70 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 3,57 (dd, $J=11,6,11,6$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J=12,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,92 (dd, $J=12,0,4,0$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J=12,4$ Hz, 4,0Hz, 1H), 4,78 (dd, $J=6,0$ Hz, 4,0Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H).

Síntesis de (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

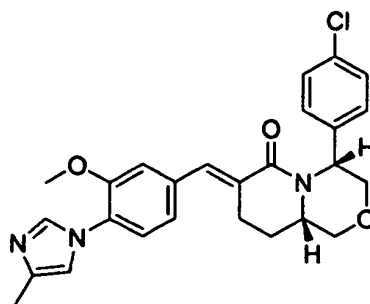
Se obtuvieron 1,5 mg del compuesto del título a partir de [(4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (8 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (39 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 75 y 76. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. ESI-MS; m/z 466 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,65-1,80 (m, 1H), 1,96-2,01 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=11,2,11,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,90-3,97 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,34 (dd, $J=12,4,3,6$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J=4,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,01-7,19 (m, 5H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (brd, $J=2,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 96

Síntesis de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

[Fórmula 71]



Síntesis de (S)-5-benciloximetilmorfolin-3-ona

Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,242 ml) a una disolución mixta de (R)-(+)-2-amino-3-benciloxi-1-propanol (500 g) en tolueno (7 ml) y una disolución 2 N de hidróxido de sodio (7 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron THF y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron yoduro de sodio (82,7 mg) y terc-butoxido potasio (681 mg) a una disolución del residuo resultante en THF (15 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente

eluyente: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 387 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 3,42 (t, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 3,54 (dd, $J=9,2,5,2\text{Hz}$, 1H), 3,62 (dd, $J=12,0,6,0\text{Hz}$, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,86 (dd, $J=12,0,4,0\text{Hz}$, 1H), 4,12 (d, $J=16,8\text{Hz}$, 1H), 4,18 (d, $J=16,8\text{Hz}$, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,29 (bs, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H).

Síntesis de (S)-3-benciloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadieron dimetilaminopiridina (224 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 g) a una disolución de (S)-5-benciloximetilmorfolin-3-ona (810 mg) en acetonitrilo (20 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después, se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,1 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

15 1,50 (s, 9H), 3,57 (dd, $J=8,8$, 4,8Hz, 1H), 3,68-3,75 (m, 2H), 4,08-4,28 (m, 4H), 4,53 (d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,58 (d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H).

Síntesis de (R)-3-(terc-butildifenilsilaniloximetil)-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butilo

20 Se añadieron hidróxido de paladio (873 mg) y una cantidad catalítica de ácido acético a una disolución de (S)-3-benciloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (2 g) en acetato de etilo (30 ml). La disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas y después se filtró a través de celita. Se añadió acetato de etilo al filtrado. La disolución resultante se lavó secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron ikmidazol (1,06 g) y terc-butildifenilclorosilano (2,03 ml) a una disolución del residuo resultante en DMF (15 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,47 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

30 1,06 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 3,68 (dd, $J=9,6$, 4,0Hz, 1H), 3,77 (dd, $J=12,0$, 2,4Hz, 1H), 3,85 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,09-4,25 (m, 3H), 4,37 (dd, $J=12,8$, 1,2Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,62-7,66 (m, 4H).

Síntesis de {(R)-1-(terc-butildifenilsilaniloximetil)-2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetoxi]etil}carbamato de terc-butilo

35 Se añadió gota a gota bromuro de 4-clorofenilmagnesio (disolución 1 M en éter dietílico, 3,44 ml) a una disolución de (R)-3-(terc-butildifenilsilaniloximetil)-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (1,47 g) en THF (35 ml) a -50°C durante cinco minutos, y la disolución de la reacción se agitó a -40°C durante una hora. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución en pequeñas porciones a -40°C , y la disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 1,48 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 604 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

Síntesis de [(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]metanol

45 Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (18 ml) se añadió a {(R)-1-(terc-butildifenilsilaniloximetil)-2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetoxi]etil}carbamato de terc-butilo (960 mg) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos y subsiguientemente a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se concentró a presión reducida. Se añadió óxido de platino (37,4 mg) a una disolución del residuo resultante en metanol (18 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se filtró a través de celita. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron al filtrado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente eluyente: sistema heptano-

acetato de etilo) para obtener un producto bruto. Se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,947 ml) a una disolución del producto bruto resultante en THF (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente eluyente: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 86 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,16-3,26 (m, 2H), 3,39 (dd, J=10,8,10,4Hz, 1H), 3,53 (dd, J=10,8,5,6Hz, 1H), 3,67 (dd, J=10,8,4,0Hz, 1H), 3,78 (dd, J=11,6, 3,2Hz, 1H), 3,86 (dd, J=10,8,3,2Hz, 1H), 4,00 (dd, J=10,4,3,2Hz, 1H), 7,29 (dd, J=8,4,2,4Hz, 2H), 7,34 (dd, J=8,4,2,4Hz, 2H).

Síntesis de (3R,5S)-3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-metilmorfolina-4-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Se añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (122 mg) a una disolución mixta de [(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]metanol (86 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas. Después, se añadieron cloroformo y disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente eluyente: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 153 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 472 [M⁺+Na].

Síntesis de 3-[(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,148 ml) a una disolución de DMSO (0,145 ml) en diclorometano (4 ml) a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución de (3R,5S)-3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-metilmorfolina-4-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (153 mg) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a -78°C, y la disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (0,474 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a -78°C durante 30 minutos. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto aldehídico bruto. Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (0,098 ml) a una disolución mixta de hidruro de sodio (que contiene 60% de aceite mineral, 23,1 mg) en THF (3 ml) y DMF (1 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución del compuesto aldehídico bruto resultante en THF (2 ml) se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió dietilamina (0,6 ml) a una disolución del residuo resultante en acetonitrilo (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente eluyente: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 89 mg de una mezcla de isómeros E/Z del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 282 [M⁺+H].

Síntesis de 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metilo y 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metilo

Se añadió TEA (88,4 µl) a una disolución de 3-[(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metilo (89 mg), ácido vinilacético (40,4 µl), y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (121 mg) en THF (4 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, se añadieron una disolución 1 N de ácido clorhídrico y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una disolución 1 N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 52,8 mg de 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metilo y 35,1 mg de 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metilo. Los valores de propiedad de los isómeros son como siguen.

3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,13-3,20 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,09 (d, J=11,6Hz, 1H), 4,55 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,16 (d, J=16,8Hz, 1H), 5,23 (d, J=10,4Hz, 1H), 5,49 (bs, 1H), 5,59 (d, J=16,0Hz, 1H), 5,94-6,04 (m, 1H), 6,49 (dd, J=16,8, 6,0Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,4Hz, 2H).

3-[(3S,5R)-4-(3-butenil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

3,05 (dd, J=15,6, 5,6Hz, 1H), 3,23 (dd, J=15,6, 6,8Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,79-3,88 (m, 2H), 4,02 (d, J=11,6Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,4Hz, 1H), 5,13-5,21 (m, 2H), 5,62 (d, J=11,6Hz, 1H), 5,65-5,69 (m, 2H), 5,91-6,02 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,4Hz, 2H).

Síntesis de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

10 Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (21,3 mg) a una disolución de 3-[(3S,5R)-4-but-3-enil-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metilo y 3-[(3S,5R)-4-but-3-enil-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metilo (87,9 mg) en diclorometano (10 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se volvió a la temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (500 µl) a la disolución de la reacción, que se agitó después durante 10 minutos. La disolución de la reacción se
15 concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema heptano-acetato de etilo) para obtener un producto bruto. Se añadió óxido de platino (6,02 mg) a una disolución del producto bruto en metanol (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de
20 sílice (disolvente eluyente: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 48,7 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,59 (m, 1H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 3,56 (t, J=10,8Hz, 1H), 3,67 (dd, J=12,0, 6,4Hz, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,90 (dd, J=10,4, 3,6Hz, 1H), 4,15 (dd, J=12,0, 4,0Hz, 1H), 4,78 (dd, J=10,4, 4,0Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,4Hz, 2H).

Síntesis de [(4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-6-oxooctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietilo

30 Se añadió yodotrimetilsilano (52,1 µl) a una disolución de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (48,7 mg) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (96,7 µl) en diclorometano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió yodo (55,7 mg) a la disolución de la reacción con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de yodo bruto. Se añadió fosfito de trietilo (1 ml) al compuesto de yodo bruto resultante, y la mezcla se agitó a 120°C durante una
35 hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener 73,5 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 402 [M⁺+H].

Síntesis de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-[1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

40 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (13,1 mg) a una disolución mixta de [(4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-6-oxooctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietilo (73,5 mg) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (47,5 mg) en THF (1,5 ml) y etanol (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema heptano-acetato de etilo) para obtener 68,4 mg del
45 compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

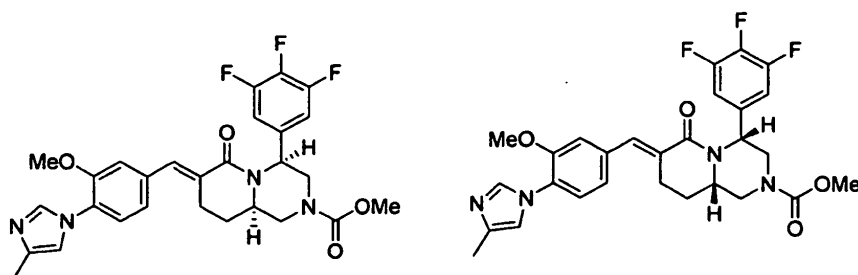
ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,65-1,73 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,73-2,83 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,64 (t, J=11,2Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,93 (dd, J=12,0, 4,8Hz, 2H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,33 (dd, J=12,0, 4,0Hz, 1H), 5,10 (t, J=4,0Hz, 1H), 6,92 (t, J=1,2Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,70 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplos 97 y 98

Síntesis de (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo y (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo

[Fórmula 72]



Síntesis de 1,2,3-trifluoro-5-((E)-2-nitrovinil)benceno

Se añadió acetato de amonio (7,3 g) a una disolución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (12,6 g) y nitrometano (17,1 ml) en ácido acético (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 100°C durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano -> heptano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 10,5 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

7,19 (dd, J=7,2,6,0Hz, 2H), 7,48 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,85 (d, J=13,6Hz, 1H).

Síntesis de N1-alil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etano-1,2-diamina

Se añadió alilamina (9,8 ml) a una disolución de 1,2,3-trifluoro-5-((E)-2-nitrovinil)benceno (6,6 g) en THF (30 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió polvo de cinc (10,6 g) a una disolución del residuo en etanol (35 ml), y ácido clorhídrico concentrado (35 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 15 horas. La disolución de la reacción se añadió amoníaco acuoso enfriado con hielo, y la mezcla de reacción se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 7,52 g de un producto bruto del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 231 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

2,71 (dd, J=12,8,7,2Hz, 1H), 2,88 (dd, J=12,8,4,8Hz, 1H), 3,02 (dd, J=14,0,8,0Hz, 1H), 3,14 (dd, J=14,0,5,2Hz, 1H), 3,58 (dd, J=7,2,4,8Hz, 1H), 5,06-5,18 (m, 2H), 5,80-5,91 (m, 1H), 6,98 (dd, J=8,8,6,8Hz, 2H).

Síntesis de (S*)-1-[(R*)-2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridin-2-carboxilato de etilo y (S*)-1-[(S*)-2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridin-2-carboxilato de etilo

Se añadieron IPEA (17 ml) y 2,3-dibromopropionato de etilo (7,1 ml) a una disolución de N1-alil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etano-1,2-diamina (7,52 g) en 1,2-dicloroetano (70 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano -> acetato de etilo) para obtener 3,0 g de un isómero poco polar del compuesto del título y 2,7 g de un isómero muy polar del compuesto del título. Los valores de propiedad de los isómeros son como siguen.

Isómero poco polar

ESI-MS; m/z 329 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,50 (d, J=6,4Hz, 1H), 2,01 (dd, J=6,4, 3,2Hz, 1H), 2,14 (d, J=3,2Hz, 1H), 2,22 (dd, J=12,0,4,8Hz, 1H), 2,67 (dd, J=12,0,8,0Hz, 1H), 3,02 (dd, J=14,4,6,8Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,4,5,2Hz, 1H), 3,83 (dd, J=8,0,4,8Hz, 1H), 4,14-4,25 (m, 2H), 5,06-5,19 (m, 2H), 5,79-5,90 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H).

Isómero muy polar

ESI-MS; m/z 329 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,63 (dd, J=6,4,0,8Hz, 1H), 1,84 (dd, J=6,8,3,2Hz, 1H), 1,97 (dd, J=12,0,5,2Hz, 1H), 2,20 (dd, J=3,2,0,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=12,0,8,4Hz, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,90 (dd, J=8,4,5,2Hz, 1H), 4,17 (q, J=7,2Hz, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 5,77-5,86 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H).

5 Síntesis de 1-[2-terc-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridin-2-carboxilato de etilo

Se añadieron ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (4,28 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,05 g) a una disolución del isómero poco polar de 1-[2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridin-2-carboxilato de etilo (3,0 g) en cloruro de metileno (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una disolución 1 N de hidróxido de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (5,1 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,99 g) a una disolución del residuo en cloruro de metileno (50 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano -> heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 1,96 g del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 389 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,29 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,54-1,57 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,06 (d, J=2,8Hz, 1H), 2,49 (dd, J=12,0,5,2Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1 H), 4,14-4,23 (m, 2H), 4,70-4,77 (m, 1H), 5,67-5,78 (m, 1H), 6,69 (dd, J=8,0,6,8Hz, 2H).

Síntesis de 3-[[2-terc-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino]-2-cloropropionato de etilo

Se añadió cloroformiato de metilo (0,58 ml) a una disolución de 1-[2-terc-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridin-2-carboxilato de etilo (1,96 g) en tolueno (30 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo durante una hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano -> heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 2,16 g del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 505 [M⁺+Na].

Síntesis de 3-[[2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino]-2-cloropropionato de etilo

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml) se añadió a una disolución de 3-[[2-terc-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino]-2-cloropropionato de etilo (2,16 g) en acetato de etilo (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 2,03 g de un producto bruto del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 383 [M⁺+H].

Síntesis de éster 3-etílico ester 1-metílico del ácido 5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1,3-dicarboxílico

Se añadieron IPEA (1,85 ml) y yoduro de sodio (795 mg) a una disolución de 3-[[2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino]-2-cloropropionato de etilo (2,03 g) en THF (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 80°C durante cuatro horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano -> heptano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 991 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 347 [M⁺+H].

Síntesis de 3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

Se añadió borohidruro de litio (187 mg) a una disolución de éster 3-etílico ester 1-metílico del ácido 5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1,3-dicarboxílico (991 mg) en THF (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 867 mg de un producto bruto del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 305 [$M^+ + H$].

Síntesis de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetílico) éster 4-metilico del ácido 2-hidroximetil-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1,4-dicarboxílico

Se añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (958 mg) a una disolución mixta de 3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (867 mg) en cloruro de metileno (20 ml) y agua saturada con bicarbonato de sodio (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La capa orgánica se separó de la disolución de la reacción. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → acetato de etilo) para obtener 916 mg del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 527 [$M^+ + H$].

Síntesis de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetílico) éster 4-metilico del ácido 2-(2-etoxicarbonilvinil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1,4-dicarboxílico

Una disolución de DMSO (406 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió a una disolución de cloruro de oxalilo (440 mg) en cloruro de metileno (10 ml) en una corriente de nitrógeno a -78°C , y la disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos. Una disolución de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetílico) éster 4-metilico del ácido 2-hidroximetil-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1,4-dicarboxílico (916 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a -78°C durante 45 minutos. Se añadió trietilamina (1,21 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a -78°C durante 20 minutos, y a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto aldehídico bruto.

Se añadió fosfonoacetato de trietilo (778 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (que contiene 60% de aceite mineral, 104 mg) en THF (15 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una disolución del compuesto aldehídico bruto sintetizado anteriormente en THF (5 ml) se añadió a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 1,03 g de una mezcla de isómeros E/Z del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 617 [$M^+ + Na$].

Síntesis de 3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4, 5-trifluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

Se añadió dietilamina (2 ml) a una disolución de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetílico) éster 4-metilico del ácido 2-(2-etoxicarbonilvinil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1,4-dicarboxílico (1,03 g) en acetonitrilo (10 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano → acetato de etilo) para obtener 422 mg de una mezcla de isómeros E/Z del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue.

ESI-MS; m/z 373 [$M^+ + H$].

Síntesis de 4-(3-butenilo)-3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

Se añadió BOPCl (557 mg) a una disolución de 3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (422 mg), trietilamina (0,61 ml), y ácido vinilacético (0,19 ml) en THF (15 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 643 mg de una mezcla de isómeros E/Z del producto bruto del compuesto del título. El valor de propiedad del compuesto es como sigue. ESI-MS; m/z 441 [$M^+ + H$].

Síntesis de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3,4,6,7,9a-hexahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo

Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (124 mg) a una disolución de 4-(3-butenilo)-3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (643 mg) en cloruro de metileno (50 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo durante una hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (0,2 ml) a la disolución de la reacción, que se agitó después a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 174 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. ESI-MS; m/z 341 [$M^+ + H$], RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

2,98-3,18 (m, 2H), 3,35 (t, J=6,0Hz, 0,5H), 3,37 (t, J=6,0Hz, 0,5H), 3,60 (brs, 1,5H), 3,64 (brs, 1,5H), 3,76-3,89 (m, 2H), 4,10 (dd, J=14,0,2,0Hz, 0,5H), 4,26 (dd, J=14,0,2,0Hz, 0,5H), 4,63-4,73 (m, 1H), 5,32 (brd, J=12,4Hz, 1H), 5,69 (dd, J=16,8,12,4Hz, 1H), 6,00-6,07 (m, 1H), 6,82 (t, J=6,8Hz, 2H).

Síntesis de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo

5 Se añadió óxido de platino (10 mg) a una disolución de (4R*, 9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3,4,6,7,9a-hexahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo obtenido llevando a cabo nuevamente el método anterior (292 mg) en metanol (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 255 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como

10 siguen. ESI-MS; m/z 343 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,77 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,05 (brs, 3H), 2,45-2,63 (m, 2H), 3,18 (t, J=12,8Hz, 0,5H), 3,19 (t, J=12,8Hz, 0,5H), 3,61 (s, 1,5H), 3,63 (s, 1,5H), 3,64-3,83 (m, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,14 (brd, J=14,0Hz, 0,5H), 4,28 (brd, J=14,0Hz, 0,5H), 5,34 (brd, J=15,2Hz, 1H), 6,82 (t, J=6,4Hz, 2H).

15 Síntesis de (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo y (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazie-2-carboxilato de metilo

Se añadió yodotrimetilsilano (0,05 ml) a una disolución de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo (37 mg) y TMED (0,06 ml) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió yodo (41 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de yodo bruto. Se añadió fosfito de trietilo (1 ml) al compuesto de yodo bruto resultante, y la disolución de la reacción se agitó a 120°C durante 40 minutos. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. A una disolución mixta del residuo en THF (3 ml) y etanol (1 ml), se añadieron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (23 mg) e hidróxido de litio monohidratado (14 mg), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 20 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (20 mg) se separó mediante CHIRALPAKTM AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 18 minutos (7,8 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 41 minutos (6,3 mg; >99% ee).

35 Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 18 minutos (Ejemplo 97) son como siguen. ESI-MS; m/z 541 [M⁺+Na], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,83 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,65 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,28 (dd, J=14,0,1,6Hz, 0,5H), 4,42 (dd, J=14,0,1,6Hz, 0,5H), 5,50 (brd, J=12,8Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 7,05 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,74 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,83 (brs, 1H).

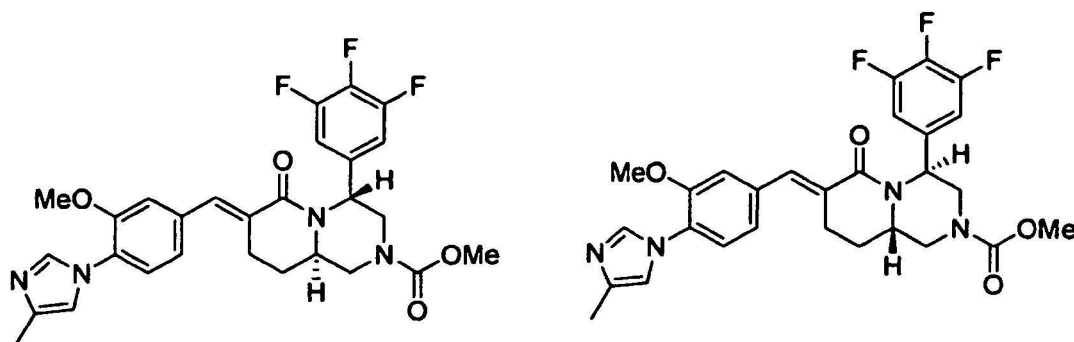
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 41 minutos (Ejemplo 98) son como siguen. ESI-MS; m/z 541 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,83 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,65 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,28 (dd, J=14,0,1,6Hz, 0,5H), 4,42 (dd, J=14,0, 1,6Hz, 0,5H), 5,50 (brd, J=12,8Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 7,05 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,74 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,83 (brs, 1H).

Ejemplos 99 y 100

50 Síntesis de (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo y (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazie-2-carboxilato de metilo

[Fórmula 73]



Síntesis de (4R*,9aR*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo

Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título a partir de una mezcla isómera de 1-[2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridin-2-carboxilato de etilo (5,7 g) de la misma manera como los Ejemplos 97 y 98. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. ESI-MS; m/z 343 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,46-1,57 (m, 1H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,43 (dd, J=10,4,5,2Hz, 0,3H), 2,47 (dd, J=10,4, 5,2Hz, 0,7H), 2,56 (td, J=6,4,1,6Hz, 0,7H), 2,61 (td, J=6,4, 1,6Hz, 0,3H), 2,64-2,80 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,76 (brs, 3H), 3,90-4,17 (m, 1H), 4,47-4,72 (m, 1H), 5,91-5,99 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H).

Síntesis de (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo y (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo

Se añadió yodotrimetilsilano (0,13 ml) a una disolución de (4R*,9aR*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg) y TMED (0,26 ml) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadió yodo (111 mg) a la disolución de la reacción, que se agitó después a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de tiosulfato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de yodo bruto. Se añadió fosfito de trietilo (1 ml) al compuesto de yodo bruto resultante, y la disolución de la reacción se agitó a 120°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. A una disolución mixta del residuo en THF (4 ml) y etanol (1 ml), se añadieron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (63 mg) e hidróxido de litio monohidratado (37 mg), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo) para obtener 112 mg de un racemato del compuesto del título. 25 mg del racemato resultante se separaron mediante CHIRALPAKTM IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 21 minutos (7,1 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 31 minutos (7,2 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 21 minutos (Ejemplo 99) son como siguen. ESI-MS; m/z 541 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,55-1,67 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,77 (brs, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92-4,20 (m, 1H), 4,49-4,73 (m, 1H), 6,00-6,09 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 7,26 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (brs, 1H).

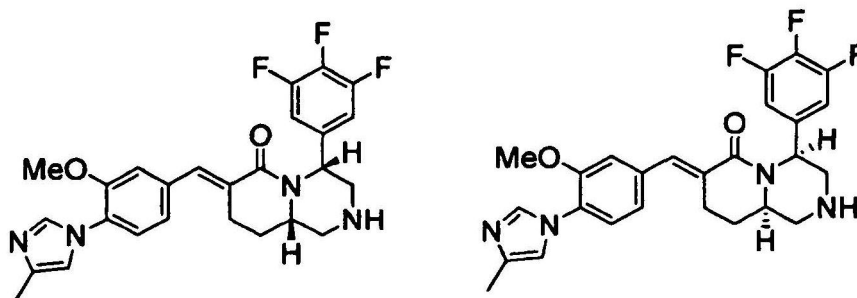
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 31 minutos (Ejemplo 100) son como siguen. ESI-MS; m/z 541 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,55-1,67 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,77 (brs, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92-4,20 (m, 1H), 4,49-4,73 (m, 1H), 6,00-6,09 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 7,26 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,82 (brs, 1H).

Ejemplos 101 y 102

Síntesis de (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona y (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 74]



Se añadió yodotrimetilsilano (0,91 ml) a una disolución de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo (175 mg) en cloruro de metileno (20 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadieron secuencialmente metanol y una disolución 1 N de hidróxido de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo:metanol 9:1) para obtener 163 mg de un racemato del compuesto del título. Se separaron 25 mg del racemato resultante mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,7 minutos (5,2 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,5 minutos (3,0 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 7,7 minutos (Ejemplo 101) son como siguen. ESI-MS: m/z 483 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,65-1,77 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,89 (t, J=12,0Hz, 1H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,62 (dd, J=12,0, 3,6Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,00-4,08 (m, 1H), 5,13 (t, J=4,0Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,02 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 1,2Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,76 (brs, 1H).

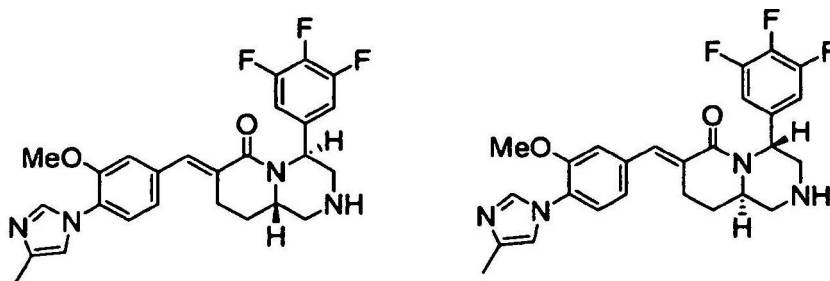
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 9,5 minutos (Ejemplo 102) son como siguen. ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,65-1,77 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,89 (t, J=12,0Hz, 1H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,62 (dd, J=12,0, 3,6Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,00-4,08 (m, 1H), 5,13 (t, J=4,0Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,02 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 1,2Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,76 (brs, 1H).

Ejemplos 103 y 104

Síntesis de (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona y (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 75]



Se obtuvieron 78 mg de un racemato del compuesto del título a partir de (4R*,9aR*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo (81 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 101 y 102. Se separaron 78 mg del racemato resultante mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol 1:1) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 14 minutos (23 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (23 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 14 minutos (Ejemplo 103) son como siguen. ESI-MS; m/z 483 $[M^+ + H]$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,50-1,63 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,63 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=11,6$, 2,4Hz, 1H), 3,19 (dd, $J=12,8$, 4,4Hz, 1H), 3,54 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,89 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,99 (dd, $J=9,6$, 1,2Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,71 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

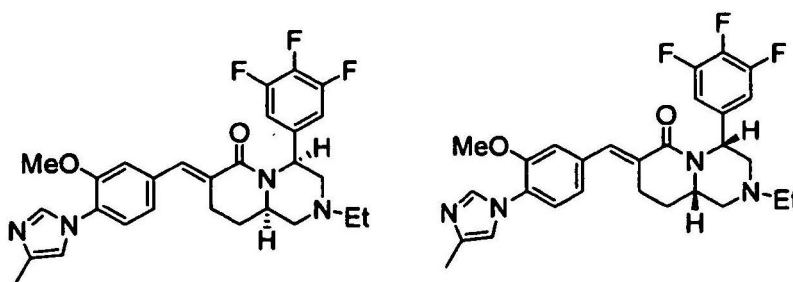
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 25 minutos (Ejemplo 104) son como siguen. ESI-MS; m/z 483 $[M^+ + H]$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,50-1,63 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,63 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=11,6$, 2,4Hz, 1H), 3,19 (dd, $J=12,8$, 4,4Hz, 1H), 3,54 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,89 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,99 (dd, $J=9,6$, 1,2Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,71 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Ejemplos 105 y 106

Síntesis de (4S,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona y (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 76]



Se añadieron secuencialmente ácido clorhídrico acuoso 1 N (0,29 ml) y cianoborohidruro de sodio (18 mg) a una disolución de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (47 mg) y acetaldehído (13 mg) en etanol (5 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol 4:1) para obtener 37 mg de un racemato del compuesto del título. Se separaron 37 mg del racemato resultante mediante CHIRALPAKTM IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (8 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 42 minutos (6 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 23 minutos (Ejemplo 105) son como siguen. ESI-MS; m/z 511 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,26 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (dd, $J=12,4$, 8,8Hz, 1H), 2,44 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 4,77 (dd, $J=8,8$, 4,8Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 3H), 6,99 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=8,0$, 1,6Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,71 (d, $J=1,2$ Hz, 1H).

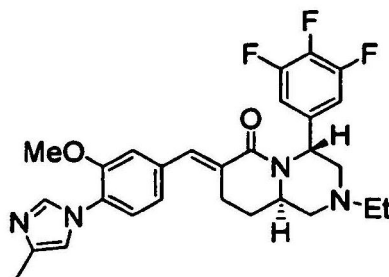
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 42 minutos (Ejemplo 106) son como siguen. ESI-MS; m/z 511 $[M^+ + H]$, RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,26 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (dd, $J=12,4$, 8,8Hz, 1H), 2,44 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 4,77 (dd, $J=8,8$, 4,8Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 3H), 6,99 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=8,0$, 1,6Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,71 (d, $J=1,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 107

Síntesis de (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 77]



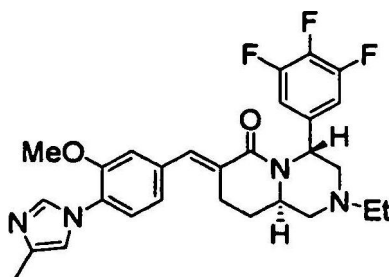
5 Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título de la misma manera como en los Ejemplos 105 y 106 a partir de (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) obtenida en los Ejemplos 103 y 104. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

10 1,15 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,50-1,63 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,36-2,53 (m, 4H), 2,71-3,00 (m, 2H), 3,35 (d, J=12,4Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,94 (d, J=3,6Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (brd, J=7,2Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (brs, 1H).

Ejemplo 108

Síntesis de (4S,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

15 [Fórmula 78]



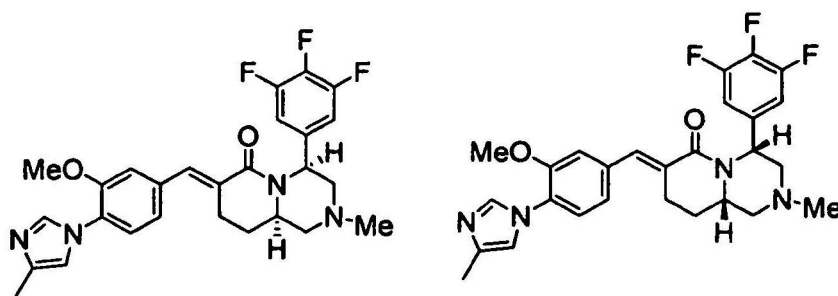
20 Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título de la misma manera como en los Ejemplos 105 y 106 a partir de (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) obtenida en los Ejemplos 103 y 104. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,15 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,50-1,63 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,36-2,53 (m, 4H), 2,71-3,00 (m, 2H), 3,35 (d, J=12,4Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,94 (d, J=3,6Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (brd, J=7,2Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (brs, 1H).

Ejemplos 109 y 110

25 Síntesis de (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona y (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 79]



Un racemato del compuesto del título se obtuvo a partir de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) y formaldehído (6 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 105 y 106. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 24 minutos (5,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 38 minutos (4,8 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 24 minutos (Ejemplo 109) son como siguen. ESI-MS; m/z 497 [M⁺+H], RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,87 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,24-2,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 5H), 4,75 (dd, J=9,2, 4,8Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 3H), 7,00 (brs, 1H), 7,03 (brd, J=8,4Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,65 (brs, 1H), 7,72 (s, 1H).

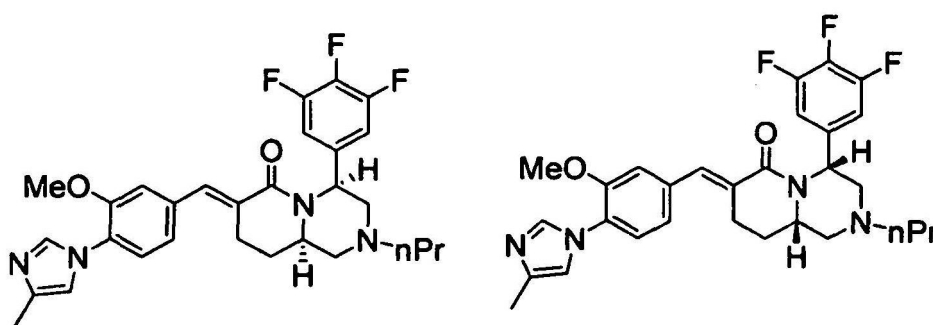
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 38 minutos (Ejemplo 110) son como siguen. ESI-MS; m/z 497 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,75-1,87 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,24-2,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 5H), 4,75 (dd, J=9,2,4,8Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 3H), 7,00 (brs, 1H), 7,03 (brd, J=8,4Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,65 (brs, 1H), 7,72 (s, 1H).

Ejemplos 111 y 112

Síntesis de (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona y (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 80]



Un racemato del compuesto del título se obtuvo a partir de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) y propionaldehído (0,009 ml) de la misma manera como en los Ejemplos 105 y 106. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26 minutos (6,3 mg; >99% ee) y el compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 38 minutos (6,58 mg; >99% ee).

Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 26 minutos (Ejemplo 111) son como siguen. ESI-MS; m/z 525 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,88 (t, J=7,6Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 4H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,90-2,95 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 4,78 (dd, J=8,0,4,4Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 3H), 6,98 (brs, 1H), 7,01 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,70 (d, J=0,8Hz, 1H).

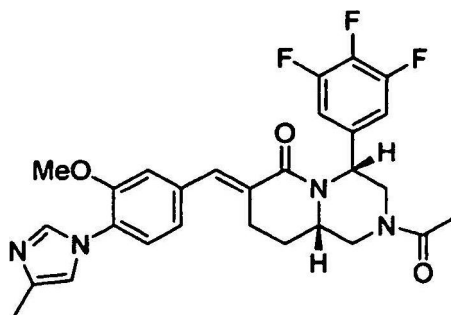
Los valores de propiedad del compuesto del título ópticamente activo con un tiempo de retención de 38 minutos (Ejemplo 112) son como siguen. ESI-MS; m/z 525 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

0,88 (t, J=7,6Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 4H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,90-2,95 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 4,78 (dd, J=8,0,4,4Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 3H), 6,98 (brs, 1H), 7,01 (brd, J=8,0Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,70 (d, J=0,8Hz, 1H).

Ejemplo 113

Síntesis de (4R*,9aS*)-2-acetil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 81]



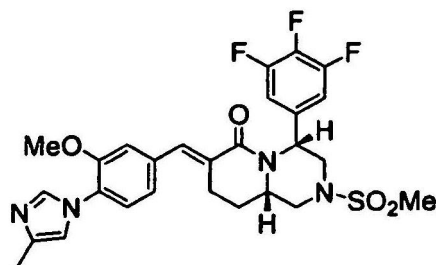
Se añadió anhídrido acético (0,5 ml) a una disolución de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) en piridina (1 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol 4:1) para obtener 10,2 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

ESI-MS; m/z 525 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,74-1,87 (m, 1H), 1,93 (s, 1,5H), 1,96 (s, 1,5H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,70-2,86 (m, 1H), 3,23 (t, J=12,4Hz, 0,5H), 3,32 (t, J=12,4Hz, 0,5H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,87 (s, 1,5H), 3,88 (s, 1,5H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 1H), 5,46-5,50 (m, 0,5H), 5,56-5,60 (m, 0,5H), 6,85-6,93 (m, 2H), 6,95 (brs, 1H), 7,03 (brs, 0,5H), 7,04 (brd, J=8,0Hz, 0,5H), 7,05 (brs, 0,5H), 7,07 (brd, J=8,0Hz, 0,5H), 7,28 (d, J=8,0Hz, 0,5H), 7,30 (d, J=8,0Hz, 0,5H), 7,74 (brs, 1H), 7,81 (d, J=2,4Hz, 0,5H), 7,87 (d, J=2,4Hz, 0,5H).

Ejemplo 114

Síntesis de (4R*,9aS*)-2-metanosulfonil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

[Fórmula 82]



Se añadieron secuencialmente IPEA (0,02 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,004 ml) a una disolución de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) en cloruro de metileno (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol 4:1) para obtener 24 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

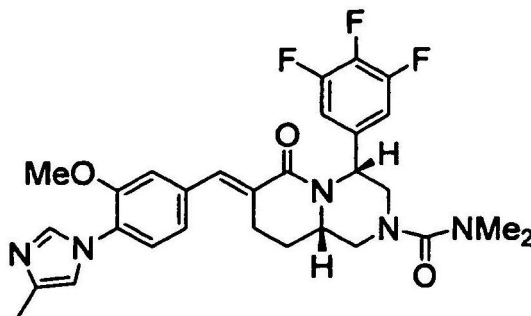
ESI-MS; m/z 561 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

1,74-1,85 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,15 (t, J=12,0Hz, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,76 (dd, J=12,0,3,2Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,95 (dd, J=14,0,3,2Hz, 1H), 4,02 (dd, J=14,0,2,8Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 5,49 (brs, 1H), 6,92-6,97 (m, 3H), 7,02 (brs, 1H), 7,04 (dd, J=8,0,1,6Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,81 (d, J=2,4Hz, 1H).

5 Ejemplo 115

Síntesis de dimetilamida del ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxílico

[Fórmula 83]



10 Se añadieron secuencialmente IPEA (0,02 ml) y cloruro de dimetilcarbamil (0,006 ml) a una disolución de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) en cloruro de metileno (3 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante una hora, y a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (soporte: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol 4:1) para obtener 17 mg del compuesto del título. Los valores de propiedad del compuesto son como siguen.

20 ESI-MS; m/z 554 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,78-1,80 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,71 (s, 6H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,26 (t, J=12,0Hz, 1H), 3,39 (dd, J=12,0,3,2Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (dd, J=13,6, 3,2Hz, 1H), 3,95 (dd, J=13,6,3,2Hz, 1H), 4,01-4,20 (m, 1H), 5,54 (brs, 1H), 6,86-6,95 (m, 3H), 7,04 (brs, 1H), 7,06 (dd, J=8,0,1,2Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,4Hz, 1H).

Ejemplo de Ensayo 1

Cuantificación de péptido Aβ en cultivo de neuronas de cerebro de feto de rata

25 (1) Cultivo neuronal primario de rata

Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir del córtex cerebral de ratas Wistar embrionarias de 18 días (Charles River Japan, Yokohama, Japón). Específicamente, los embriones se retiraron asépticamente de ratas preñadas bajo anestesia de éter. El cerebro se aisló del embrión y se sumergió en medio L-15 enfriado con hielo (Invitrogen Corp. núm. de cat. 11415-064, Carlsbad, CA, USA, o SIGMA L1518, por ejemplo). El córtex cerebral se recogió del cerebro aislado bajo un microscopio estereogénico. Los fragmentos de córtex cerebral recogidos se trataron enzimáticamente con una disolución enzimática que contenía tripsina al 0,25% (Invitrogen Corp. núm. de cat. 15050-065, Carlsbad, CA, USA) y ADNasa al 0,01% (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) a 37°C durante 30 minutos para dispersar las células. Aquí, la reacción enzimática se detuvo añadiendo a la disolución suero de caballo inactivado. La disolución tratada enzimáticamente se centrifugó a 1.500 rpm durante cinco minutos para eliminar el sobrenadante. Se añadieron 5 a 10 ml de un medio a la masa de células resultante. Se usó medio Neurobasal (Invitrogen Corp. núm. de cat. 21103-049, Carlsbad, CA, USA) con un suplemento de B27 al 2% (Invitrogen Corp. núm. de cat. 17504-044, Carlsbad, CA, USA), 2-mercaptoetanol 25 μM (2-ME, WAKO núm. de cat. 139-06861, Osaka, Japón), L-glutamina 0,5 mM (Invitrogen Corp. núm. de cat. 25030-081, Carlsbad, CA, USA), y Antibióticos-Antimicóticos (Invitrogen Corp. núm. de cat. 15240-062, Carlsbad, CA, USA) como medio (Neurobasal/B27/2-ME). Sin embargo, el medio Neurobasal anterior sin suplemento de 2-ME (Neurobasal/B27) se usó para el análisis. Las células se redispersaron con ligero pipeteo de la masa celular a la que se había añadido el medio. La dispersión celular se filtró a través de una malla de nailon de 40 μm (Cell Strainer, núm. de cat. 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) para eliminar la masa celular restante, y de este modo se obtuvo una suspensión celular neuronal. La suspensión celular neuronal se diluyó con el medio y a continuación se cultivó en placa a un volumen de 100 μl/pocillo a una densidad celular inicial de 5 x 10⁵ células/cm² en una placa de

cultivo de poliestireno de 96 pocillos revestida previamente con poli-L o D-lisina (Falcon núm. de cat. 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA revestida con poli-L-lisina usando el método mostrado más abajo, o una placa de 96 pocillos con material celular para entornos celulares con poli-D-lisina BIOCOAT™, núm. de cat. 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). El revestimiento con poli-L-lisina se llevó a cabo como sigue. Se preparó asépticamente una disolución de 100 µg/ml de una poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) con un tampón de borato 0,15 M (pH 8,5). Se añadieron 100 µl/pocillo de la disolución a la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante una o más horas, o a 4°C durante la noche o más. La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos revestida se lavó con agua estéril cuatro o más veces, y a continuación se secó o se aclaró, por ejemplo, con PBS o medio estéril, y se usó para el cultivo celular en placa. Las células cultivadas en placa se cultivaron en la placa de cultivo a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire durante un día. A continuación, la cantidad total de medio se sustituyó por un medio Neurobasal™/B27/2-ME reciente, y a continuación las células se cultivaron durante tres días adicionales.

(2) Adición de los compuestos

El fármaco se añadió a la placa de cultivo en el Día 4 de cultivo como sigue. La cantidad total de medio se eliminó de los pocillos, y se le añadieron 180 µl/pocillo de medio Neurobasal que no contenía 2-ME y que contenía B-27 al 2% (Neurobasal/B27). Una disolución del compuesto de ensayo en dimetilsulfoxido (en lo sucesivo abreviado como DMSO) se diluyó con Neurobasal/B27 a 10 veces de la concentración final. Se añadieron 20 µl/pocillo de la dilución a y se mezcló suficientemente con el medio. La concentración final de DMSO fue 1% o menos. Sólo se añadió DMSO al grupo de control.

(3) Toma de Muestras

Las células se cultivaron durante tres días después de la adición del compuesto, y se recogió la cantidad total de medio. El medio resultante se usó como una muestra para el ELISA. La muestra no se diluyó para la medición mediante ELISA de Aβ_x-42 y se diluyó hasta 5 veces con un diluyente suministrado con un kit ELISA para la medición mediante ELISA de Aβ_x-40.

(4) Evaluación de la supervivencia celular

La supervivencia celular se evaluó mediante un análisis de MTT de acuerdo con el siguiente procedimiento. Después de recoger el medio celular, se añadieron a los pocillos 100 µl/pocillo de un medio precalentado. Adicionalmente, se añadieron a los pocillos 8 µl/pocillo de una disolución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) en D-PBS(-) (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire durante 20 minutos. Se añadieron 100 µl/pocillo de un tampón de lisis de MTT, y los cristales de MTT-formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la incubadora a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire. Después, se midió la absorbancia a 550 nm en cada pocillo. El tampón de lisis de MTT se preparó como sigue. Se disolvieron 100 g de SDS (dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio), WAKO 191-07145, Osaka, Japón) en una disolución mixta de 250 ml de N,N'-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japón) con 250 ml de agua destilada. Se añadieron adicionalmente 350 µl de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético concentrado a la disolución para permitir que la disolución tuviera un pH final de alrededor de 4,7.

Después de la medición, los pocillos que no tenían células cultivadas y que contenían sólo el medio y la disolución de MTT se fijaron como fondo (fond.). Los valores medidos se aplicaron respectivamente a la siguiente fórmula, incluyendo los valores restados de fond. de los mismos. De este modo, la proporción frente al grupo de control (grupo no tratado con el fármaco, CTRL) (% de CTRL) se calculó para comparar y evaluar las actividades de supervivencia celular.

$$\% \text{ de CTRL} = (A550_{\text{muestra}} - A550_{\text{fond.}}) / (A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{fond.}}) \times 100$$

(A550_muestra: absorbancia a 550 nm del pocillo de la muestra, A550_fond.: absorbancia a 550 nm del pocillo del fondo, A550_CTRL: absorbancia a 550 nm del pocillo del grupo de control)

(5) ELISA Aβ

Para el ELISA Aβ, se usaron kit ELISA de Amiloide β Humano/de Rata (42) Wako (Núm. 290-62601) y kit ELISA de Amiloide β Humano/de Rata (40) Wako (Núm. 294-62501) de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., o Kit de Ensayo de Amiloide beta humano (1-42) (Núm. 27711) y Kit de Ensayo de Amiloide beta Humano (1-40) (Núm. 27713) de Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.). El ELISA Aβ se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos recomendados por los fabricantes (métodos descritos en los documentos adjuntos). Sin embargo, la curva de calibración de Aβ se creó usando el péptido beta-amiloide 1-42, de rata y el péptido beta-amiloide 1-40, de rata (Calbiochem, Núm. 171596 [Aβ₄₂], Núm. 171593 [Aβ₄₀]). Los resultados se muestran en las Tablas 1y 2 como el porcentaje con respecto a la concentración de Aβ en el medio del grupo de control (% de CTRL).

Compuesto de ensayo	Actividad para reducir la producción de A β 42 IC50 (nM)
Ejemplo 3	63
Ejemplo 6	120
Ejemplo 8	73
Ejemplo 11	97
Ejemplo 13	91
Ejemplo 15	80
Ejemplo 17	68
Ejemplo 19	129
Ejemplo 30	109
Ejemplo 41	47
Ejemplo 43	66
Ejemplo 44	94
Ejemplo 45	160
Ejemplo 47	220
Ejemplo 49	210
Ejemplo 54	254

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Actividad para reducir la producción de A β 42 IC50 (nM)
Ejemplo 56	55
Ejemplo 57	62
Ejemplo 58	73
Ejemplo 64	67
Ejemplo 65	68
Ejemplo 83	37
Ejemplo 89	88
Ejemplo 90	39
Ejemplo 91	33
Ejemplo 92	40

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Actividad para reducir la producción de A β 42 IC50 (nM)
Ejemplo 95	87
Ejemplo 96	65
Ejemplo 110	29

De los resultados de las Tablas 1 a 3, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una actividad para reducir la producción de A β 42.

Ejemplo de Ensayo 2

Efecto sobre la producción amiloide β en fluido cerebroespinal, cerebro, y plasma de ratas

5 Los animales se movieron a un laboratorio en el día previo al comienzo del experimento (Día 0). Se asignaron números individuales provisionales a la cola de los animales con una pluma de aceite. Se midió sus pesos corporales, y se llevó a cabo la asignación de tratamiento. Después, los números individuales se asignaron a los animales nuevamente. A las ratas se administró oralmente por la fuerza un vehículo o muestra, una vez al día durante tres días desde el comienzo del experimento (Día 1) (5 ml/kg). Seis horas después de la administración oral final, se administró intraperitonealmente Nembutal (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka) a las ratas (50 mg/kg). Bajo anestesia, se hizo una incisión en la región posterior del cuello, y se insertó una aguja de calibre 25G en la cisterna cerebelomedular, para recoger alrededor de 100 μ l de fluido cerebroespinal. El fluido cerebroespinal recogido se puso en un tubo que contiene 1 μ l de 100 mmoles/l de p-ABSF (4-(2-aminoetil)bencenosulfonfluoruro) y se conservó en hielo a fin de evitar la descomposición de A β . Después, se abrió la cavidad abdominal, y se recogieron alrededor de 2,5 ml de sangre de la aorta abdominal usando una jeringuilla de heparina, y se conservaron en hielo. Finalmente, se decapitó a las ratas, se retiró el cerebro y se lavó ligeramente con disolución salina enfriada con hielo, entonces se midió el peso húmedo de cada mitad del cerebro, y cada mitad del cerebro se colocó en un tubo de 15 ml y se congeló con nitrógeno líquido. La muestra de cerebro retirada se crioconservó hasta la medida. El fluido cerebroespinal se centrifugó a 4°C a 7.000 rpm durante cinco minutos, y después el sobrenadante se recogió para medir A β . La sangre se centrifugó a 4°C a 3.000 rpm durante cinco minutos, y después el plasma se recogió para medir A β .

Para la medida de A β 40 y A β 42, el fluido cerebroespinal o plasma se diluyó con un diluyente suministrado con un kit de medida de A β . Se añadió ácido fórmico al 70% al tejido cerebral (cerebro derecho) a 1 ml por 100 mg (peso húmedo) del tejido, y el tejido cerebral se sometió a ultrasonidos. Inmediatamente después del tratamiento con ultrasonidos, la mezcla se diluyó 20 veces con un tampón de Tris (Tris(hidroximetil)aminometano) 0,9 moles/l (pH 12) y se neutralizó. El líquido neutralizado se usó directamente para la medida de A β .

A β se midió según la instrucción aneja al kit de medida. Específicamente, se añadieron 100 μ l de cada uno del fluido cerebroespinal, la muestra de plasma diluida, o el líquido de cerebro original antes de la neutralización, a una microplaca que tiene anticuerpos anti-A β 40 y A β 42 en fase sólida. Se añadieron a la microplaca 100 μ l de cada una de diversas concentraciones de disoluciones patrón de A β , y la reacción se llevó a cabo a 4°C toda la noche. La microplaca se lavó con una disolución de lavado suministrada con el kit de medida cinco veces. Después, se añadió a la microplaca un anticuerpo secundario marcado con HRP, y la reacción se llevó a cabo a 4°C durante una hora. Después de esta reacción, la microplaca se lavó con la misma disolución de lavado cinco veces, y se coloreó con una disolución de TMB, y la reacción de coloración se detuvo mediante una disolución de parada. Después, se midió la absorbancia a 450 nm mediante un SPECTRA MAX 190 (Molecular Devices, Sunnyvale, California, USA). Las concentraciones de A β 40 y A β 42 en cada muestra se calcularon a partir de la curva patrón.

Efectos de la invención

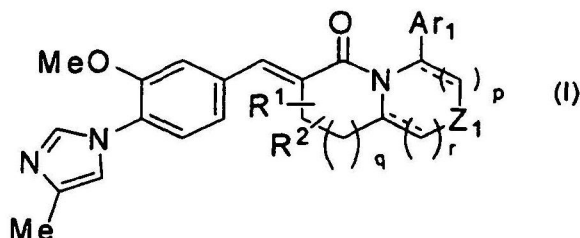
El compuesto de la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene un efecto de reducción de la producción de A β 42 o similar. En consecuencia, la presente invención puede proporcionar particularmente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa causada por A β tal como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto de la fórmula general (II) de la presente invención tiene un efecto de reducción de la producción de A β 40 y A β 42, y de este modo es particularmente útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa causada por A β tal como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado mediante la fórmula (I):



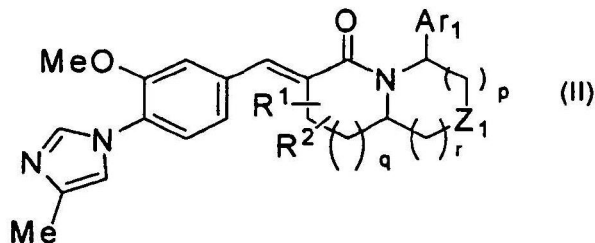
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que --- representa un enlace simple o un doble enlace;

Ar₁ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes; R¹ y R² son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado del siguiente Grupo A1 de Sustituyentes; Z₁ representa un grupo metileno o grupo vinileno, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, un átomo de oxígeno, o un grupo imino que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 de Sustituyentes; y p, q, y r son iguales o diferentes y representan un número entero de 0 a 2;

Grupo A1 de Sustituyentes: (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo ciano, (4) un grupo cicloalquilo de C3-8, (5) un grupo cicloalcoxi de C3-8, (6) un grupo alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, grupo alcoxi de C1-6, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (7) un grupo alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (8) un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomo de halógenos, (9) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomo de halógenos, (10) un grupo carboxilo, (11) un grupo alcoxi C1-6-carbonilo, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (12) un grupo acilo de C1-6 y (13) grupo alquil C1-6-sulfonilo, con la condición de que los compuestos de fórmula (I) no sean (E)-(3S)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona, (E)-(3R)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona, (E)-(3S)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona y (E)-(3R)-(4-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona;

2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado mediante la fórmula (II):



en la que Ar₁ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes; R¹ y R² son iguales o diferentes, y representan cada uno un grupo seleccionado del siguiente Grupo A1 de Sustituyentes; Z₁ representa un grupo metileno o grupo vinileno, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 de Sustituyentes, un átomo de oxígeno, o un grupo imino que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 de Sustituyentes; y p, q, y r son iguales o diferentes y representan un número entero de 0 a 2; Grupo A1 de Sustituyentes: (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo ciano, (4) un grupo cicloalquilo de C3-8, (5) un grupo cicloalcoxi de C3-8, (6) un grupo alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del

- grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, grupo alcoxi de C1-6, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (7) un grupo alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8, y grupo cicloalcoxi de C3-8, (8) un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomo de halógenos, (9) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo de C1-6, en el que los grupos alquilo de C1-6 pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomo de halógenos, (10) un grupo carboxilo, (11) un grupo alcoxi C1-6-carbonilo, en el que el grupo alcoxi de C1-6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo cicloalquilo de C3-8 y grupo cicloalcoxi de C3-8, (12) un grupo acilo de C1-6 y (13) grupo alquil C1-6-sulfonilo);
3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z₁ representa un grupo metileno, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, grupo hidroxilo, y átomo de halógeno.
4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z₁ representa un átomo de oxígeno.
5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z₁ representa un átomo de oxígeno; y cada uno de p, q y r representa 1.
6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar₁ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.
7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar₁ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o átomos de cloro.
8. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y representan cada uno un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-6, átomo de halógeno y grupo hidroxilo.
9. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:
- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 5) (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9R)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 6) (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(9S)-hexahidroindolizin-5-ona,
 - 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
 - 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,

- 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 5 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 21) (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 10 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aS)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-(8aR)-hexahidroindolizin-3-ona,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-3-ona,
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-3-ona,
- 15 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(4-metoxifenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 20 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona,
- 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 25 35) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoato de metilo,
- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 38) Ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]benzoico,
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 30 40) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-oxooctahidroquinolizin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida,
- 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 35 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-octahidroquinolizin-4-ona,
- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-octahidroquinolizin-4-ona,
- 40 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,

- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 5 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 10 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-8-metiloctahidroquinolizin-4-ona,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)benciliden]-4-fenilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirrolidin-3-ona,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 15 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 20 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 25 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]octahidroquinolizin-4-ona,
- 30 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,8,9,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 35 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-metoxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 74) (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-3,4,8,9-tetrahidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 40 75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

- 76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 5 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 10 80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 15 83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 20 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octahidroquinolizin-4-ona,
- 25 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]-1,2,3,6,9a-hexahidroquinolizin-4-ona,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexahidroindolizin-5-ona,
- 30 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}octahidroquinolizin-4-ona,
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benciliden]hexahidroindolizin-5-ona,
- 35 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 40 96) (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 97) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,
- 98) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,
- 45 99) (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]}-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido-[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

100) (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo,

101) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

5 102) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

103) (4S,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

10 104) (4R,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

105) (4S,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

106) (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

15 107) (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

108) (4S,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

20 109) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

110) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

111) (4S,9aR)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

25 112) (4R,9aS)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

113) (4R*,9aS*)-2-acetil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

30 114) (9R*,9aS*)-2-metanosulfonil-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona, y

115) Dimetilamida del ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-carboxílico;

10. Un medicamento que comprende el compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como ingrediente activo.

35 11. El medicamento según la reivindicación 10, que es un medicamento profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por amiloide-β.

12. El medicamento según la reivindicación 11, en el que la enfermedad causada por amiloide-β es enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down o amiloidosis.