

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0618890-7 A2**

(22) Data de Depósito: 01/11/2006
(43) Data da Publicação: 08/01/2013
(RPI 2192)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/4178
A61K 31/437
A61K 31/4375
A61K 31/55
A61P 25/28
C07D 487/04

(54) **Título:** COMPOSTO OU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E AGENTE FARMACÊUTICO

(30) **Prioridade Unionista:** 24/11/2005 JP 2005-337963, 28/07/2006 JP 2006-205538

(73) **Titular(es):** EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

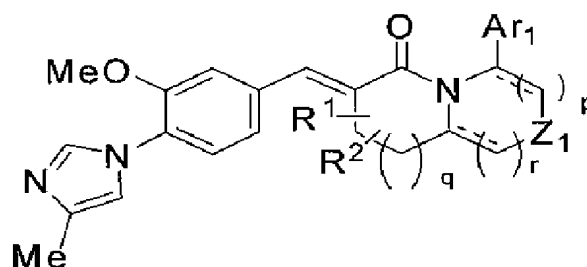
(72) **Inventor(es):** Eriko Doi, Hiroaki Hagiwara, Koichi Ito, Koki Kawano, Mamoru Takaishi, Noritaka Kitazawa, Takehiko Miyagawa, Takeo Sasaki, Teiji Kimura, Toshihiko Kaneko, Yu Yoshida

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006321877 de 01/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/060821 de 31/05/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO OU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E AGENTE FARMACÊUTICO Composto de cinamida bicíclica representado pela fórmula geral (I); em que --- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar_1 representa um grupo fenila ou grupo piridinila opcionalmente substituído por de um a três substituintes; R^1 e R^2 representam, cada um, um grupo alquila C1-6, um grupo hidroxila, etc.; Z_1 representa um grupo vinileno ou grupo metileno opcionalmente substituído, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo alquila C1-6 ou um grupo acila C1-6; e cada um de p, q, e r é um número inteiro de 0 a 2. Ele funciona reduzindo $A\beta 40$ e $A\beta 42$. Portanto, ele é particularmente útil como uma prevenção ou remédio para doenças neurodegenerativas para as quais $A\beta$ é causativo, como doença de Alzheimer e síndrome de Down.



“COMPOSTO OU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO
MESMO E AGENTE FARMACÊUTICO”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um composto de cinamida
5 bicíclica e um agente farmacêutico compreendendo o composto como um
ingrediente ativo. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um
composto não-peptídico de cinamida bicíclica e um inibidor de produção de β
amilóide (referido a seguir como $A\beta$) que compreende o composto como um
ingrediente ativo e é particularmente efetivo para tratamento de uma doença
10 neurodegenerativa causada por $A\beta$, como doença de Alzheimer ou síndrome de
Down.

ARTE ANTERIOR

A doença de Alzheimer é uma doença caracterizada pela
degeneração e perda de neurônios e também pela formação de placas senis e
15 degeneração neurofibrilar. Correntemente, a doença de Alzheimer só é tratada
com tratamento sintomático usando-se um agente melhorador de sintomas
tipificado por um inibidor de acetilcolinesterase, e ainda não se desenvolveu
um remédio fundamental para inibir a progressão da doença. É necessário
desenvolver um método para controlar a causa do início da patologia para
20 criar um remédio fundamental para doença de Alzheimer.

Presume-se que proteínas $A\beta$, como metabólitos de proteínas
de precursor de amilóide (referidas a seguir como APP), estão altamente
envolvidas na degeneração e perda de neurônios e início dos sintomas de
demência (ver Documento Não-Patente 1 e Documento Não-Patente 2, por
25 exemplo). Uma proteína $A\beta$ apresenta, como componentes principais, $A\beta_{40}$
consistindo de 40 aminoácidos, e $A\beta_{42}$, em que o número de aminoácidos é
incrementado por dois na ponta C. As $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ são conhecidas por
apresentarem alta capacidade de agregação (ver Documento Não-Patente 3,
por exemplo) e por serem componentes principais de placas senis (ver

Documento Não-Patente 3, Documento Não-Patente 4 e Documento Não-Patente 5, por exemplo). Adicionalmente, é de conhecimento geral que as A β 40 e A β 42 são incrementadas por meio de mutação em genes de APP e presenilina que é observada na doença de Alzheimer familiar (ver Documento

5 Não-Patente 6, Documento Não-Patente 7 e Documento Não-Patente 8, por exemplo). Assim, tem-se esperado que um composto que reduz a produção de A β 40 e A β 42 represente um inibidor de progressão ou agente profilático para doença de Alzheimer.

A β é produzida por meio de clivagem de APP por β -secretase e, subsequentemente, por γ -secretase. Por esta razão realizou-se tentativas de

10 criar inibidores de γ -secretase e β -secretase para reduzir a produção de A β . Muitos destes inibidores de secretase já conhecidos são, por exemplo, peptídeos e miméticos de peptídeos, como L-685.458 (ver Documento Não-Patente 9, por exemplo) e LY-411575 (ver Documento Não-Patente 10,

15 Documento Não-Patente 11 e Documento Não-Patente 12, por exemplo).

Documento Não-Patente 1: Klein WL, e sete outros, Cérebro afetado por doença de Alzheimer: Presença de ligantes de A β oligoméricos (ADDLs) sugere uma base molecular para perda de memória reversível, *Proceeding National Academy of Science USA* 2 de setembro de 2003;

20 100(18), p.10417-10422;

Documento Não-Patente 2: Nitsch RM, e dezesseis outros, Anticorpos contra β -amilóide desaceleram o declínio cognitivo na doença de Alzheimer, *Neuron*, 2 de maio de 2003; 38, p.547-554;

Documento Não-Patente 3: Jarrett JT, e dois outros, As pontas carbóxi da proteína β amilóide é crítica para a semeadura da formação de amilóide: Implicações para a patogênese da doença de Alzheimer, *Biochemistry*, 1993, 32(18), p.4693-4697;

25

Documento Não-Patente 4: Glenner GG, e um outro, doença de Alzheimer: relato inicial da purificação e caracterização de uma proteína

amilóide cerebrovascular inédita, *Biochemical and biophysical research communications*, 15 de maio de 1984, 120(3), p.885-890;

Documento Não-Patente 5: Masters CL, e cinco outros, Proteína de núcleo de placa amilóide na doença de Alzheimer e síndrome de Down, *Proceeding National Academy of Science USA*, junho de 1985, 82(12), p.4245-4249;

Documento Não-Patente 6: Gouras GK, e onze outros, Acúmulo de A β 42 intraneuronal no cérebro humano, *American Journal of Pathology*, janeiro de 2000, 156(1), p.15-20;

Documento Não-Patente 7: Scheuner D, e vinte outros, Proteína β amilóide secretada similar àquela nas placas senis da doença de Alzheimer é incrementada *in vivo* pelas mutações de APP e presenilina 1 e 2 ligadas a doença de Alzheimer familiar, *Nature Medicine*, agosto de 1996, 2(8), p.864-870;

Documento Não-Patente 8: Forman MS, e quatro outros, Efeitos diferenciais da proteína precursora de amilóide mutante sueca sobre o acúmulo e secreção em neurônios e células não-neuronais, *The Journal of Biological Chemistry*, 10 de dezembro de 1997, 272(51), p.32247-32253;

Documento Não-Patente 9: Shearman MS, e nove outros, L-685.458, um Emulador de Estado de Transição de Aspartila Protease [*Aspartyl Protease Transition State Mimic*], e um inibidor potente da atividade de γ -secretase de precursor de proteína β amilóide, *Biochemistry*, 1 de agosto de 2000, 39(30), p.8698-8704;

Documento Não-Patente 10: Shearman MS, e seis outros, Inibidores de complexo de γ -secretase dirigido para sítio catalítico não discriminam farmacologicamente entre Notch S3 e clivagens de β -APP, *Biochemistry*, 24 de junho de 2003, 42(24), p.7580-7586;

Documento Não-Patente 11: Lanz TA, e três outros, Estudos de farmacodinâmica de A β no cérebro, fluido cerebrospinal, e plasma em

camundongos Tg2576 jovens (isentos de placas) usando o inibidor de γ -secretase N2-[(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietanoil]-N1-[(7S)-5-metil-6-oxo-6,7-diidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-L-alaninamida (LY-411575), *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, abril de 2004, 309(1), p.49-55;

Documento Não-Patente 12: Wong GT, e doze outros, Tratamento crônico com o inibidor de γ -secretase LY-411.575 inibe produção de peptídeo β -amilóide e altera linfopoiese e diferenciação de células intestinais, *The Journal of Biological Chemistry*, 26 de março de 2004, 279(13), p.12876-12882.

REVELAÇÕES DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

Como descrito acima, um composto que inibe a produção de A β 40 e A β 42 a partir de APP já era esperado como um agente terapêutico ou profilático para uma doença causada por A β que é tipificada por doença de Alzheimer. No entanto, ainda não se conhece um composto não-peptídico apresentando alta eficácia que inibe a produção de A β 40 e A β 42. Assim, há uma necessidade de um composto inédito com baixo peso molecular que inibe a produção de A β 40 e A β 42.

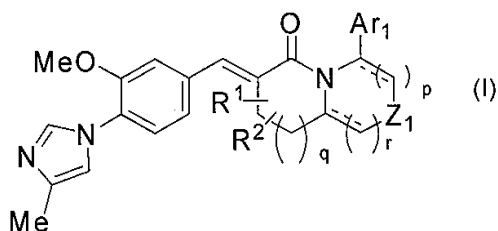
MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Como um resultado de estudos extensivos, os presentes inventores verificaram um composto não-peptídico de cinamida bicíclica que inibe a produção de A β 40 e A β 42 a partir de APP pela primeira vez, e, assim, verificaram um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por A β que é tipificada pela doença de Alzheimer. Esta verificação levou à realização da presente invenção.

Especificamente, a presente invenção refere-se a

1) Um composto representado pela fórmula (I):

[Fórmula 1]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

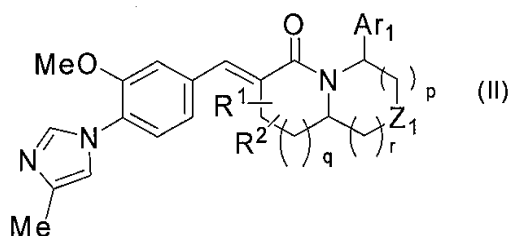
sendo que ---- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar₁ representa um grupo fenila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1 ou um grupo piridinila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1; R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa um grupo selecionado do seguinte Grupo Substituinte A1; Z₁ representa um grupo metileno ou grupo vinileno, que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que pode ser substituído por um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1; e p, q, e r são iguais ou diferentes e representa um número inteiro de 0 a 2;

Grupo Substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C3-8, (5) um grupo cicloalcóxi C3-8, (6) um grupo alquila C1-6, sendo que o grupo alquila C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, grupo alcóxi C1-6, e grupo cicloalcóxi C3-8, (7) um grupo alcóxi C1-6, sendo que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-8, (8) um grupo amino que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, sendo que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (9) um grupo carbamoíla que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, sendo que os grupos alquila C1-6 podem ser

substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (10) um grupo carboxila, (11) um grupo alcóxicarbonila C1-6, sendo que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e Grupo cicloalcóxi C3-8), (12) um grupo acila C1-6 e (13) Grupo alquilsulfonila C1-6;

2) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, sendo que o composto é representado pela fórmula (II):

[Fórmula 2]



em que Ar₁ representa um grupo fenila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1 ou um grupo piridinila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1; R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa um grupo selecionado do seguinte Grupo Substituinte A1; Z₁ representa um grupo metileno ou grupo vinileno, que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que pode ser substituído por um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1; e p, q, e r são iguais ou diferentes e representa um número inteiro de 0 a 2;

Grupo Substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C3-8, (5) um grupo cicloalcóxi C3-8, (6) um grupo alquila C1-6, sendo que o grupo alquila C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo

cicloalquila C3-8, grupo alcóxi C1-6, e grupo cicloalcóxi C3-8,

(7) um grupo alcóxi C1-6, sendo que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-8, (8) um grupo amino que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, sendo que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (9) um grupo carbamoila que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, sendo que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (10) um grupo carboxila, (11) um grupo alcoxicarbonila C1-6, sendo que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, Grupo cicloalquila C3-8 e grupo cicloalcóxi C3-8, (12) um grupo acila C1-6 e (13) Grupo alquilsulfonila C1-6);

3) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio;

4) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 3) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila;

5) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio; e p, q, e r, cada um, representam 1;

6) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo

de acordo com 5) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; e p, q, e r, cada um, representam 1;

5 7) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio; p e q, cada um, representam 1; e r representa
10 0;

8) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 7) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo
15 hidroxila; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0;

9) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um átomo de oxigênio; e p, q, e r, cada um, representam 1;

10) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do
20 mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p representa 1; e q e r, cada um, representam 0;

25 11) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 10) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p representa 1; e q e r, cada um, representam 0;

12) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 0;

13) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 12) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 0;

14) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p representa 1; q representa 2; e r representa 0;

15) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 14) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p representa 1; q representa 2; e r representa 0;

16) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 2;

17) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do

mesmo de acordo com 16) acima, sendo que Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 2;

5 18) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo vinileno, sendo que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 ou átomos de halogênio; p representa 0; e q e r, cada um, representam 1;

10 19) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 18), sendo que Z_1 representa um grupo vinileno, sendo que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6; p representa 0; e q e r, cada um, representam 1;

15 20) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Z_1 representa um grupo vinileno, sendo que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 ou átomos de halogênio; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0;

20 21) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 20) acima, sendo que Z_1 representa um grupo vinileno, sendo que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0;

25 22) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que Ar_1 representa um grupo fenila substituído por de 1 a 3 átomos de halogênio;

23) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 22) acima, sendo que Ar_1 representa um grupo fenila substituído por de 1 a 3 átomos de flúor ou átomos de cloro;

24) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do

mesmo de acordo com 7) ou 8) acima, sendo que Ar₁ representa um grupo fenila substituído por 2 ou 3 átomos de halogênio;

25) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um dentre 2), 22), 23), e 24) acima, sendo
5 que Ar₁ representa um grupo fenila substituído por um átomo de flúor;

26) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila;

10 27) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) ou 2) acima, sendo que o composto é selecionado do seguinte grupo:

1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,

15 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,

3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,

20 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,

5) (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,

6) (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,

25 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-

5 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-

4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-

metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

10 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-

15 metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

20 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

21) (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

25 imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,

22) (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,

23) (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,

- 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 5 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona,
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona,
- 10 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirido [1,2-a]azepin-6-ona,
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirrolidin-3-ona,
- 20 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirrolo [1,2-a]azepin-5-ona,
- 35) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il] benzoato de metila,
- 25 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 38) ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}benzóico,

39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

40) (E)-4-{(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}-N,N-dimetilbenzamida,

41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,

46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,

47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,

48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,

49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,

52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,

- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metilimidazol-1-il)benzilideno]-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirrolidin-3-ona,
- 5 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 10 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 15 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 20 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 25 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-metóxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

73) (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

74) (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

- 81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 5 83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 10 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona,
- 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 20 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 25 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

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

5 97) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,

98) (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,

10 99) (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,

100) (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,

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

20 102) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

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

25 104) (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

105) (4S,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-

- 1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 106) (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 5 107) (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 108) (4S,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 10 109) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 15 110) (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 111) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 20 112) (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 113) (4R*,9aS*)-2-acetil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 25 114) (4R*,9aS*)-2-metanossulfonil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona, e

115) dimetilamida do ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxílico;

28) Um agente farmacêutico compreendendo o composto ou
5 sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de 1) a 27) acima como um ingrediente ativo;

29) O agente farmacêutico de acordo com 28 acima), que é um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por amilóide- β ; e

30) O agente farmacêutico de acordo com 29) acima, sendo
10 que a doença causada por amilóide- β é doença de Alzheimer, demência senil, síndrome de Down, ou amiloidose.

Significados de símbolos, termos, e análogos usados na presente descrição serão explicados, e a presente invenção será descrita mais detalhadamente abaixo.

15 Na presente descrição, uma fórmula estrutural de um composto pode representar um determinado isômero para maior conveniência. No entanto, a presente invenção inclui todos os isômeros e misturas de isômeros, como isômeros geométricos que podem ser gerados da estrutura de um composto, isômeros ópticos baseados em carbono assimétrico,
20 estereoisômeros, e tautômeros. A presente invenção não se limita à descrição de uma fórmula química por razões de conveniência, e pode incluir qualquer um dos isômeros ou misturas dos mesmos. Assim, o composto da presente invenção pode apresentar um átomo de carbono assimétrico na molécula, e existir como um composto opticamente ativo ou racemizado, e a presente
25 invenção inclui cada um do composto opticamente ativo e o racemizado, sem limitações. Embora possam estar presentes polimórficos cristalinos do composto, o composto não é limitado aos mesmos e pode estar presente como um forma cristalina simples ou uma mistura de formas cristalinas simples. O composto pode ser um anidrido ou hidrato.

A "doença causada por A β " refere-se a uma grande variedade de doenças, como doença de Alzheimer (ver Klein WL, e sete outros, cérebro afetado por doença de Alzheimer: Presença de ligantes de A β oligoméricos (ADDLs) sugere uma base molecular para perda de memória reversível, 5 *Proceeding National Academy of Science USA*, 2 de setembro de 2003, 100(18), p.10417-10422; Nitsch RM, e dezesseis outros, Anticorpos contra declínio cognitivo lento de β -amilóide na doença de Alzheimer, *Neuron*, 22 de maio de 2003, 38(4), p.547-554; Jarrett JT, e dois outros, A ponta carboxi da proteína β amilóide é crítica para a semeadura de formação amilóide: 10 Implicações para a patogênese de doença de Alzheimer, *Biochemistry*, 11 de maio de 1993, 32(18), p.4693-4697; Glenner GG, e um outro, Doença de Alzheimer: relato inicial da purificação e caracterização de uma proteína amilóide cerebrovascular inédita, *Biochemical and biophysical research communications*, 16 de maio de 1984, 120(3), p.885-890; Masters CL, e seis 15 outros, Proteína de núcleo de placa amilóide na doença de Alzheimer e síndrome de Down, *Proceeding National Academy of Science USA*, junho de 1985, 82(12), p.4245-4249; Gouras GK, e onze outros, Acúmulo intraneuronal de A β 42 no cérebro humano, *American Journal of Pathology*, janeiro de 2000, 156(1), p.15-20; Scheuner D, e vinte outros, Proteína β 20 amilóide secretada similar àquela nas placas senis de doença de Alzheimer é incrementada *in vivo* pelas mutações de APP e presenilina 1 e 2 ligadas a doença de Alzheimer familiar, *Nature Medicine*, agosto de 1996, 2(8), p.864-870; e Forman MS, e quatro outros,

Efeitos diferenciais da proteína precursora de amilóide 25 mutante sueca sobre o acúmulo de β -amilóide e secreção em neurônios e células não-neuronais, *The Journal of Biological Chemistry*, 10 de dezembro de 1997, 272(51), p.32247-32253, por exemplo), demência senil (ver Blass JP, Metabolismo do cérebro e doença do cérebro: Pode deficiência metabólica ser a causa aproximada de demência de Alzheimer? *Journal of Neuroscience*

Research, 1 de dezembro de 2001, 66(5), p.851-856, por exemplo), demência fronto-temporal (ver Evin G, e onze outros, Transcrições alternativas de presenilina-1 associada com demência fronto-temporal, *Neuroreport*, 16 de abril de 2002, 13(5), p.719-723, por exemplo), doença de Pick (ver Yasuhara O, e três outros, Acúmulo de proteína precursora amilóide em lesões do cérebro de pacientes com doença de Pick, *Neuroscience Letters*, 25 de abril de 1994, 171(1-2), p.63-66, por exemplo), síndrome de Down (ver Teller JK, e dez outros, Presença de peptídeo β -amilóide solúvel precede a formação de placa amilóide na síndrome de Down, *Nature Medicine*, janeiro de 1996, 2(1), p.93-95; e Tokuda T, e seis outros, Níveis plasmáticos de proteína β amilóides A β 1-40 e A β 1-42(43) são elevados na síndrome de Down, *Annals of Neurology*, fevereiro de 1997, 41(2), p.271-273, por exemplo), agiopatía cerebral (ver Hayashi Y, e nove outros, Evidência do envolvimento de presenilina-1 na angiopatía amilóide no cérebro afetado pela doença de Alzheimer, *Brain Research*, 13 de abril de 1998, 789(2), p.307-314; Barelli H, e quinze outros, Caracterização de novos anticorpos policlonais específicos para peptídeos β amilóides com comprimento de 40 e 42 aminoácidos: uso dos mesmos para examinar a biologia celular de presenilinas e a imunohistoquímica de doença de Alzheimer esporádica e casos de angiopatía amilóide cerebral, *Molecular Medicine*, outubro de 1997, 3(10), p.695-707; Calhoun ME, e dez outros, Superexpressão neuronal de proteína precursora amilóide mutante resulta em deposição proeminente de amilóide cerebrovascular, *Proceeding National Academy of Science USA*, 23 de novembro de 1999, 96(24), p.14088-14093; e Deraut B, e dez outros, Angiopatía amilóide cerebral é uma lesão patogênica na doença de Alzheimer devida a uma mutação de presenilina-1 inédita, *Brain*, dezembro de 2001, 124(12), p.2383-2392, por exemplo), hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo holandês) (ver Cras P, e nove outros, Demência de Alzheimer pré-senil caracterizada por angiopatía amilóide e grandes placas

- senis de tipo núcleo amilóide na mutação 692Ala --> Gly da APP, *Acta Neuropathologica* (Berl), setembro de 1998, 96(3), p.253-260; Herzig MC, e quatorze outros, A β é objetivado para a vasculatura em um modelo de camundongo de hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, *Nature Neuroscience*, setembro de 2004, 7(9), p.954-960; van Duinen SG, e cinco outros, Hemorragia cerebral hereditária com amiloidose em pacientes de origem holandesa é relacionada com doença de Alzheimer, *Proceeding National Academy of Science USA*, agosto de 1987, 84(16), p.5991-5994; e Levy E, e oito outros, Mutação do gene amilóide da doença de Alzheimer na hemorragia cerebral hereditária, tipo holandês, *Science*, 1 de junho de 1990, 248(4959), p.1124-1126, por exemplo), prejuízo cognitivo (ver Laws SM, e sete outros, Associação entre a mutação de presenilina-1 Glu318Gly e queixas de prejuízo da memória, *Neurobiology of Aging*, jan-fev de 2002, 23(1), p.55-58, por exemplo), desordem da memória e deficiência do aprendizado (ver Vaucher E, e cinco outros, Memória de reconhecimento de objetos e parâmetros colinérgicos em camundongos expressando transgenes de presenilina 1 humana, *Experimental Neurology*, junho de 2002, 175(2), p.398-406; Morgan D, e quatorze outros, Vacinação com peptídeo A β previne perda de memória em um modelo animal de doença de Alzheimer, *Nature*, 21-28 de dezembro de 2000, 408(6815), p.982-985; e Moran PM, e três outros, Déficits de aprendizado relacionados com a idade em camundongos transgênicos expressando a isoforma de 751 aminoácidos de proteína precursora de β amilóide humana, *Proceeding National Academy of Science USA*, 6 de junho de 1995, 92(12), p.5341-5345, por exemplo), amiloidose, isquemia cerebral (ver Laws SM, e sete outros, Associação entre a mutação de presenilina-1 Glu318Gly e queixas de prejuízo da memória, *Neurobiology of Aging*, jan-fev de 2002, 23(1), p.55-58; Koistinaho M, e dez outros, Camundongos transgênicos para proteína precursora de β -amiloide que abrigam depósitos de A β difusos, mas que não formam placas, apresentam maior vulnerabilidade

- isquêmica: Papel da inflamação, *Proceeding National Academy of Science USA*, 5 de fevereiro de 2002, 99(3), p.1610-1615; e Zhang F, e quatro outros, Suscetibilidade incrementada a dano cerebral isquêmico em camundongos transgênicos suprexpressando a proteína precursora amilóide,
- 5 The Journal of Neuroscience, 15 de outubro de 1997, 17(20), p.7655-7661, por exemplo), demência vascular (ver Sadowski M, e seis outros, Relações entre a patologia da doença de Alzheimer e demência vascular, *Neurochemical Research*, junho de 2004 29(6), p.1257-1266, por exemplo), oftalmoplegia (ver O'Riordan S, e sete outros, Mutação de
- 10 Presenilina-1 (E280G), paraparese espástica, e anormalidades da matéria branca MRI craniana, *Neurology*, 8 de outubro de 2002, 59(7), p.1108-1110, por exemplo), esclerose múltipla (ver Gehrman J, e quatro outros, Expressão da proteína precursora amilóide (APP) em lesões de esclerose múltipla, *Glia*, outubro de 1995, 15(2), p.141-51; e Reynolds WF, e seis outros,
- 15 Polimorfismo de mieloperoxidase está associado com risco específico-para-gênero de doença de Alzheimer, *Experimental Neurology*, janeiro de 1999, 155(1), p.31-41, por exemplo), lesão da cabeça, trauma craniano (ver Smith DH, e quatro outros, Acúmulo de proteína na lesão cerebral traumática, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.59-72, por exemplo), apraxia (ver
- 20 Matsubara-Tsutsui M, e sete outros, Evidência molecular da mutação de presenilina 1 na demência familiar de início precoce, *American Journal of Medical Genetics*, 8 de abril de 2002, 114(3), p.292-298, por exemplo), doença de príons, neuropatia amilóide familiar, doença de repetição de triplete (ver Kirkitadze MD, e dois outros, Desvios de paradigma na doença
- 25 de Alzheimer e outros distúrbios neurodegenerativos: o papel emergente de conjuntos oligoméricos,
- Journal of Neuroscience Research*, 1 de setembro de 2002, 69(5), p.567-577; Evert BO, e oito outros, Genes inflamatórios são regulados para cima em linhas de células expressando ataxina-3 e cérebros de ataxia

espinocerebral de tipo 3, *The Journal of Neuroscience*, 1 de agosto de 2001, 21(15), p.5389-5396; e Mann DM, e um outro, Deposição de proteína amilóide (A4) nos cérebros de pessoas com distúrbios dementes diferentes de doença de Alzheimer e síndrome de Down, *Neuroscience Letters*, 5 de fevereiro de 1990, 109(1-2), p.68-75, por exemplo), doença de Parkinson (ver Primavera J, e quatro outros, Acúmulo de β amilóide no cérebro na Neurodegeneração não-Alzheimer, *Journal of Alzheimer's Disease*, outubro de 1999, 1(3), p.183-193, por exemplo), demência por corpos de Lewis (ver Giasson BI, e dois outros, Interações de proteínas amiloidogênicas. *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.49-58; Masliah E, e seis outros, peptídeos β -amilóides incrementam o acúmulo de α -sinucleína e déficits neuronais em um modelo de mouse transgênico ligante doença de Alzheimer e doença de Parkinson, *Proceeding National Academy of Science USA*, 9 de outubro de 2001, 98(21), p.12245-12250; Barrachina M, e seis outros, Deposição de β -amilóide no córtex cerebral na Demência com corpos de Lewys é acompanhada por um aumento relativo de isoformas de mRNA de A β PP contendo o inibidor de protease de Kunitz, *Neurochemistry International*, fevereiro de 2005, 46(3), p.253-260; e Primavera J, e quatro outros, Acúmulo de β amilóide no cérebro n Neurodegeneração não-Alzheimer, *Journal of Alzheimer's Disease*, outubro de 1999, 1(3), p.183-193, por exemplo), complexo de parkinsonismo-demência (ver Schmidt ML, e seis outros, Placas amilóides no complexo de esclerose lateral amiotrófica de Guam/parkinsonismo-demência contêm espécies de A β similares àquelas encontradas nas placas amilóides de doença de Alzheimer e envelhecimento patológico, *Acta Neuropathologica* (Berl), fevereiro de 1998, 95(2), p.117-122; e Ito H, e três outros, Demonstração de novos neurofibrilares contendo proteína β amilóide no complexo parkinsonismo-demência em Guam, *Neuropathology and applied neurobiology*, outubro de 1991, 17(5), p. 365-373, por exemplo), demência fronto-temporal e parkinsonismo ligado ao

cromossomo 17 (ver Rosso SM, e três outros, Patologia andamilóide tau coexistente na demência fronto-temporal hereditária com mutações tau, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 920, p.115-119, por exemplo), demência com grãos argirofílicos (ver Tolnay M, e quatro outros, 5 Baixa carga de placa amilóide (A β) e predominância relativa de placas difusas distinguem doença de grão argirofílico da doença de Alzheimer, *Neuropathology and applied Neurobiology*, agosto de 1999, 25(4), p.295-305, por exemplo), doença de Niemann-Pick (ver Jin LW, e três outros, Acúmulo intracelular de fragmentos amiloidogênicos de proteína precursora β amilóide 10 em neurônios com defeitos de Niemann-Pick de tipo C está associado com anormalidades endossômicas, *American Journal of Pathology*, março de 2004, 164(3), p.975-985, por exemplo), esclerose lateral amiotrófica (ver Sasaki S, e um outro, Imunorreatividade de proteína precursora β -amilóide na esclerose lateral amiotrófica, *Acta Neuropathologica*(Berl), maio de 1999, 97(5), p.463- 15 468; Tamaoka A, e quatro outros, Proteína β amilóide na pele de pacientes com esclerose lateral amiotrófica, *Journal of Neurology*, agosto de 2000, 247(8), p.633-635; Hamilton RL, e um outro, Patologia da doença de Alzheimer na esclerose lateral amiotrófica, *Acta Neuropathologica*, junho de 2004, 107(6), p.515-522; e Turner BJ, e seis outros, Acúmulo de β -amilóide 20 no cérebro em camundongos transgênicos expressando superóxido dismutase 1 mutante, *Neurochemical Research*, dezembro de 2004, 29(12), p.2281-2286, por exemplo), hidrocefalia (ver Weller RO, Patologia do fluido cerebroespinal e fluido intersticial do SNC: Significância para a doença de Alzheimer, desordens de príons e esclerose múltipla, *Journal of 25 Neuropathology and Experimental Neurology*, outubro de 1998, 57(10), p.885-894; Silverberg GD, e quatro outros, doença de Alzheimer, hidrocefalia de pressão normal, e alterações senescentes na fisiologia circulatório do CSF: uma hipótese, *Lancet Neurology*, agosto de 2003, 2(8), p.506-511; Weller RO, e três outros, Angiopatia amilóide cerebral: Acúmulo de A β em vias de

drenagem de fluido intersticial na doença de Alzheimer, *Annals of the New York academy of sciences*, abril de 2000, 903, p.110-117;

- Yow HY, e um outro, Um papel para a doença cerebrovascular na determinação do padrão de deposição β -amilóide na doença de Alzheimer, *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, p.149; e Weller RO, e quatro outros, Doença cerebrovascular é um fator importante na falha da eliminação de A β do cérebro humano que envelhece, *Annals of the New York academy of sciences*, novembro de 2002, 977, p.162-168, por exemplo), paraparese (ver O'Riordan S, e sete outros, Mutação de Presenilina-1 (E280G), paraparese espástica, e anormalidades da matéria branca MRI craniana, *Neurology*, 8 de outubro de 2002, 59(7), p.1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, e sete outros, Evidência molecular da mutação de mutação de presenilina 1 na demência familiar de início precoce, *American Journal of Medical Genetics*, 8 de abril de 2002, 114(3), p.292-298; Smith MJ, e onze outros, Fenótipo variável da doença de Alzheimer com paraparese espástica, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p.125-129; e Crook R, e dezessete outros, Uma variante da doença de Alzheimer com paraparese espástica e placas incomuns devido à deleção do éxon 9 da presenilina 1, *Nature Medicine*, abril de 1998; 4(4), p.452-455, por exemplo), paralisia supranuclear progressiva (ver Barrachina M, e seis outros, Deposição de β -amilóide no córtex cerebral na demência com corpos de Lewys é acompanhada por um aumento relativo de isoformas de mRNA de A β PP mRNA contendo o inibidor de protease de Kunitz, *Neurochemistry International*, fevereiro de 2005, 46(3), p.253-260;

- e Primavera J, e quatro outros, Acúmulo no cérebro de amilóide- β na Neurodegeneração não-Alzheimer, *Journal of Alzheimer's Disease*, outubro de 1999, 1(3), p.183-193, por exemplo), hemorragia intracerebral (ver Atwood CS, e três outros, Exigência cerebrovascular por moléculas selantes, anti-coagulantes e remodeladoras que permitem a manutenção de integridade vascular e fornecimento de sangue, *Brain*

Research Reviews, setembro de 2003, 43(1), p.164-78; e Lowenson JD, e dois outros, Envelhecimento de proteína: Formação amilóide extracelular e reparo intracelular, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p.3-8, por exemplo), convulsão (ver Singleton AB, e treze outros, Patologia de casos de

5 doença de Alzheimer de início precoce portando a mutação de presenilina-1 Thr113-114ins, *Brain*, dezembro de 2000, 123(Pt12), p.2467-2474, por exemplo), prejuízo cognitivo branco (ver Gattaz WF, e quatro outros, Atividade de fosfolipase A2 de plaquetas na doença de Alzheimer e prejuízo cognitivo branco, *Journal of Neural Transmission*, maio de 2004, 111(5),

10 p.591-601; e Assini A, e quatorze outros, Níveis plasmáticos da proteína β amilóide 42 são incrementados em mulheres com prejuízo cognitivo branco, *Neurology*, 14 de setembro de 2004, 63(5), p.828-831, por exemplo), e arteriosclerose (ver De Meyer GR, e oito outros, Fagocitose de plaquetas e processamento de proteína de precursor β -amilóide como um mecanismo de

15 ativação de macrófagos na aterosclerose, *Circulation Reserach*, 14 de junho de 2002, 90(11), p.1197-1204, por exemplo).

O "grupo alquila C1-6" usado aqui refere-se a um grupo alquila linear ou ramificado apresentando de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos preferíveis do grupo incluem grupos alquila lineares ou

20 ramificados, como um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo t-butila, grupo n-pentila, grupo i-pentila, grupo neopentila, grupo n-hexila, grupo 1-metilpropila, grupo 1,2-dimetilpropila, grupo 1-etilpropila, grupo 1-metil-2-etilpropila, grupo 1-etil-2-metilpropila, grupo 1,1,2-trimetilpropila, grupo 1-metilbutila, grupo 2-

25 metilbutila, grupo 1,1-dimetilbutila, grupo 2,2-dimetilbutila, grupo 2-etilbutila, grupo 1,3-dimetilbutila, grupo 2-metilpentila, e grupo 3-metilpentila.

O "grupo acila C1-6" refere-se a um grupo alquila apresentando de 1 a 6 átomos de carbono em que um átomo de hidrogênio é

substituído por um grupo carbonila. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo acetila, grupo propionila, e grupo butirila.

O "átomo de halogênio" refere-se a um átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, ou análogos, e é, de preferência, um átomo de flúor, átomo de cloro, ou átomo de bromo.

O "grupo cicloalquila C3-8" refere-se a um grupo alquila cíclico apresentando de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ciclopentila, grupo cicloexila, grupo cicloeptila, e grupo ciclooctila.

O "grupo cicloalcóxi C3-8" refere-se a um grupo alquila cíclico apresentando de 3 a 8 átomos de carbono em que um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo de oxigênio. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo ciclopropóxi, grupo ciclobutóxi, grupo ciclopentóxi, grupo cicloexóxi, grupo cicloeptilóxi, e grupo ciclooctilóxi.

O "grupo C1-6 alcóxi" refere-se a um grupo alquila apresentando de 1 a 6 átomos de carbono em que um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo de oxigênio. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metóxi, grupo etóxi, grupo n-propóxi, grupo i-propóxi, grupo n-butóxi, grupo i-butóxi, grupo s-butóxi, grupo t-butóxi, grupo n-pentóxi, grupo i-pentóxi, grupo s-pentóxi, grupo t-pentóxi, grupo n-hexóxi, grupo i-hexóxi, grupo 1,2-dimetilpropóxi, grupo 2-etilpropóxi, grupo 1-metil-2-etilpropóxi, grupo 1-etil-2-metilpropóxi, grupo 1,1,2-trimetilpropóxi, grupo 1,1-dimetilbutóxi, grupo 2,2-dimetilbutóxi, grupo 2-etilbutóxi, grupo 1,3-dimetilbutóxi, grupo 2-metilpentóxi, grupo 3-metilpentóxi, e grupo hexilóxi.

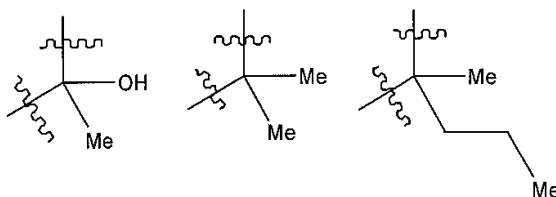
O "grupo alcoxicarbonila C1-6" refere-se a um assim-chamado grupo éster em que um grupo carbonila se encontra ligado a um grupo alcóxi C1-6. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metoxicarbonila, grupo etoxicarbonila, grupo n-propoxicarbonila, grupo i-propoxicarbonila, grupo n-butoxicarbonila, grupo i-butoxicarbonila, grupo n-pentoxicarbonila, e

grupo n-hexoxicarbonila.

O "grupo alquilsulfonila C1-6" refere-se a um grupo alquila apresentando de 1 a 6 átomos de carbono em que um átomo de hidrogênio é substituído por um átomo de enxofre. Exemplos preferíveis do grupo incluem grupo metilsulfonila, grupo etilsulfonila, grupo n-propilsulfonila, grupo i-propilsulfonila, grupo n-butilsulfonila, grupo i-butilsulfonila, grupo butilsulfonila terciário, grupo n-pentilsulfonila, grupo i-pentilsulfonila, grupo neopentilsulfonila, grupo n-hexilsulfonila, e grupo 1-metilpropilsulfonila.

O "grupo metileno que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1" pode ser, por exemplo, um grupo de qualquer uma das fórmulas:

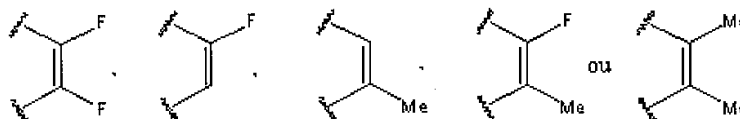
[Fórmula 3]



Adicionalmente ao indicado acima, o grupo pode ser outro grupo metileno que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1.

O "grupo vinileno que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1" pode ser, por exemplo, um grupo da fórmula:

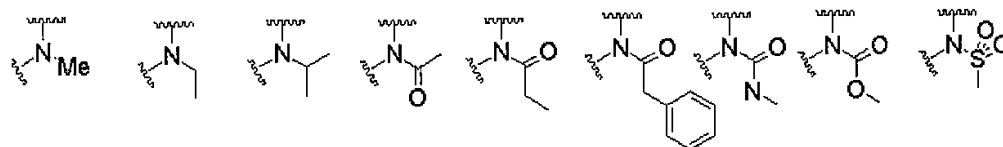
[Fórmula 4]



Adicionalmente ao indicado acima, o grupo pode ser outro grupo vinileno que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1.

O "grupo imino que pode ser substituído por um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1" pode ser, por exemplo, um grupo da fórmula:

[Fórmula 5]



Exemplos preferíveis do "grupo alquila C1-6 em que o grupo alquila C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, grupo alcóxi C1-6, e grupo cicloalcóxi C3-8" no Grupo Substituinte A1 incluem um grupo metila, grupo trifluorometila, grupo hidroximetila, grupo cianometila, grupo etila, grupo 2-hidroxietila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo 3-hidróxi-n-propila, grupo t-butila, grupo n-pentila, grupo i-pentila, grupo neopentila, grupo n-hexila, grupo 1-metilpropila, grupo 1,2-dimetilpropila, grupo 1-etilpropila, grupo 1-metil-2-etilpropila, grupo 1-etil-2-metilpropila, grupo 1,1,2-trimetilpropila, grupo 1-metilbutila, grupo 2,2-dimetilbutila, grupo 2-etilbutila, grupo 2-metilpentila, e grupo 3-metilpentila.

Exemplos do "grupo alcóxi C1-6 em que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e Grupo cicloalcóxi C3-8" incluem um grupo metóxi, grupo trifluorometóxi, grupo hidroximetóxi, grupo cianometóxi, grupo etóxi, grupo 2-hidroxietóxi, grupo n-propóxi, grupo i-propóxi, grupo 3-hidróxi-n-propóxi, grupo t-butóxi, grupo n-pentóxi, grupo i-pentóxi, grupo neopentóxi, grupo n-hexóxi, grupo 1-metilpropóxi, grupo 1,2-dimetilpropóxi, grupo 1-etilpropóxi, grupo 1-metil-2-etilpropóxi, grupo 1-etil-2-metilpropóxi, grupo 1,1,2-trimetilpropóxi, grupo 1-metilbutóxi, grupo 2,2-dimetilbutóxi, grupo 2-

etilbutóxi, grupo 2-metilpentóxi, e grupo 3-metilpentóxi.

O "grupo amino que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 em que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio" refere-se a um grupo amino em que um ou
5 dois átomos de hidrogênio são substituídos por um ou dois grupos alquila C1-6 que podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metilamino, grupo trifluorometilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino, grupo dietilamino, grupo n-propilamino, grupo i-propilamino, grupo 3-hidróxi-n-propilamino,
10 grupo t-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
15 2-metilpentilamino, grupo difluorometilamino, grupo fluorometilamino, grupo 2,2,2-trifluoroetilamino, grupo 2,2-difluoroetilamino e grupo 3-metilpentilamino.

O "grupo carbamoíla que pode ser substituído por um ou dois
20 grupos alquila C1-6 em que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio" refere-se a um grupo carbamoíla em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos por um ou dois grupos alquila apresentando de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metilcarbamoíla, grupo dimetilcarbamoíla, grupo
25 etilcarbamoíla, grupo dietilcarbamoíla, grupo n-propilcarbamoíla, grupo trifluorometilcarbamoíla, e grupo di-n-propilcarbamoíla.

Exemplos preferíveis do "grupo alcóxicarbonila C1-6 em que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo

hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-8" incluem um grupo metoxicarbonila, grupo trifluorometoxicarbonila, grupo hidroximetoxicarbonila, grupo cianometoxicarbonila, grupo etoxicarbonila, grupo 2-hidroxietoxicarbonila, grupo n-propoxicarbonila, grupo i-propoxicarbonila, grupo 3-hidróxi-n-propoxicarbonila, grupo t-butoxicarbonila, grupo n-pentóxi carbonila, grupo i-pentoxicarbonila, grupo neopentoxicarbonila, grupo n-hexoxicarbonila, grupo 1-metilpropoxicarbonila, grupo 1,2-dimetilpropoxicarbonila, grupo 1-etilpropoxicarbonila, grupo 1-metil-2-etilpropoxicarbonila, grupo 1-etil-2-metilpropoxicarbonila, grupo 1,1,2-trimetilpropoxicarbonila, grupo 1-metilbutoxicarbonila, grupo 2,2-dimetilbutoxicarbonila, grupo 2-etilbutoxicarbonila, grupo 2-metilpentoxicarbonila, e grupo 3-metilpentoxicarbonila.

O "grupo alquilsulfonila C1-6" refere-se a um grupo sulfonila com grupo alquila linear ou ramificado apresentando de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos preferíveis do grupo incluem grupo alquilsulfonila linear ou ramificado, como um grupo metanossulfonila, grupo etilmetilsulfonila, grupo n-propilsulfonila, grupo i-propilsulfonila, grupo n-butilsulfonila, grupo i-butilsulfonila, grupo t-butilsulfonila, grupo n-pentil sulfonila, grupo i-pentil sulfonila, grupo neopentil sulfonila, grupo n-hexilsulfonila, grupo 1-metilpropilsulfonila, etc.

Na presente descrição, não há limitações específicas para o "sal farmacologicamente aceitável" desde que seja um sal farmacologicamente aceitável formado por um composto da fórmula geral (I) ou (II) que é um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por Aβ. Exemplos específicos preferíveis do sal incluem halogenetos de hidrogênio (como fluoridratos, cloridratos, bromidratos, e iodidratos), sais de ácidos inorgânicos (como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, e bicarbonatos), carboxilatos orgânicos (como acetatos, oxalatos, maleatos,

tartaratos, fumaratos, e citratos), sulfonatos orgânicos (como metanossulfonatos, trifluorometanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, toluenossulfonatos, e canforsulfonatos), sais de aminoácidos (como aspartatos e glutamatos), sais de amina quaternários, sais de metal alcalino (como sais de sódio e sais de potássio), e sais de metal alcalino-terroso (como sais de magnésio e sais de cálcio).

Em seguida, descreve-se o composto da fórmula (I) ou (II) da presente invenção.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar₁ é, de preferência, um grupo fenila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1 ou um grupo piridinila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1,

Ar₁ é, mais preferivelmente, um grupo fenila substituído por de 1 a 3 átomos de halogênio, e

Ar₁ é, da forma mais preferível, um grupo fenila substituído por de 1 a 3 átomos de flúor ou átomos de cloro.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, R¹ e R² são, de preferência, um átomo de hidrogênio; um átomo de halogênio; um grupo hidroxila; um grupo ciano; um grupo cicloalquila C3-8; um grupo cicloalcóxi C3-8; um grupo alquila C1-6, sendo que o grupo alquila C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, grupo alcóxi C1-6, e Grupo cicloalcóxi C3-8; um grupo alcóxi C1-6, sendo que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e Grupo cicloalcóxi C3-8; um grupo amino, sendo que o grupo amino

pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 que são substituídos apropriadamente por de 1 a 3 átomos de halogênio; um grupo carbamoila, sendo que o grupo carbamoila pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 que são substituídos apropriadamente por de 1 a 3 átomos de halogênio; um grupo carboxila; ou um grupo alcóxicarbonila C1-6, sendo que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e Grupo cicloalcóxi C3-8.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, mais preferivelmente, R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, ou grupo hidroxila.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Z_1 é, de preferência, um grupo metileno que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre Grupo Substituinte A1, e

Z_1 é, mais preferivelmente, um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio; e p, q, e r, cada um, representam 1.

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0.

5 No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um átomo de oxigênio; e p, q, e r, cada um, representam 1.

10 No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p representa 1; e q e r, cada um, representam 0.

15 No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

20 De preferência, Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 0.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

25 De preferência, Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p representa 1; q representa 2; e r representa 0.

No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um grupo metileno, sendo que o

grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 2.

5 No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um grupo vinileno, sendo que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 ou átomos de halogênio; p representa 0; e q e r, cada um, representam 1.

10 No composto da fórmula (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

De preferência, Z_1 representa um grupo vinileno, sendo que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 ou átomos de halogênio; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0.

15 Em particular, um composto selecionado do seguinte grupo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é particularmente vantajoso, por exemplo, e é útil como um agente terapêutico ou profilático para uma doença, como doença de Alzheimer, demência senil, síndrome de Down, ou amiloidose.

20 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,

2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,

3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,

25 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,

5) (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,

6) (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,

7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

- 21) (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 5 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 10 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona,
- 15 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona,
- 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 20 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 25 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirrolidin-3-ona,
- 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 35) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}benzoato de metila,

36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

38) ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]benzóico,

39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

40) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida,

41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,

45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,

46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,

47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,

48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,

49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metilimidazol-1-il)benzilideno]-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirrolidin-3-ona,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-

- 1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 5 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 10 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-metóxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 20 74) (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 25 76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

- 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 5 80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 10 83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 20 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona,
- 25 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

- imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno} octaidroquinolizin-4-ona,
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno} hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno} hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 96) (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno} hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 97) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil) octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,
- 98) (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil) octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,
- 99) (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil) octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,
- 100) (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil) octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,
- 101) (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil) octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 102) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil) octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,
- 103) (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

114) (4R*,9aS*)-2-metanossulfonil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona, e

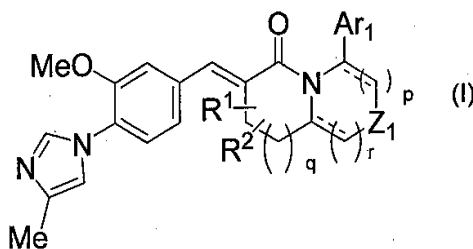
115) dimetilamida de ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxílico.

10 Concretizações preferíveis do composto da fórmula geral (I) são como descrito acima. O ingrediente farmacêuticamente aceitável da presente invenção não é limitado a compostos especificamente descritos na presente descrição, e qualquer concretização pode ser selecionada arbitrariamente na definição da definição do composto da fórmula geral (I).

15 Métodos para preparar o composto da fórmula geral (I) da presente invenção serão descritos abaixo.

O composto representado pela fórmula geral (I):

[Fórmula 6]



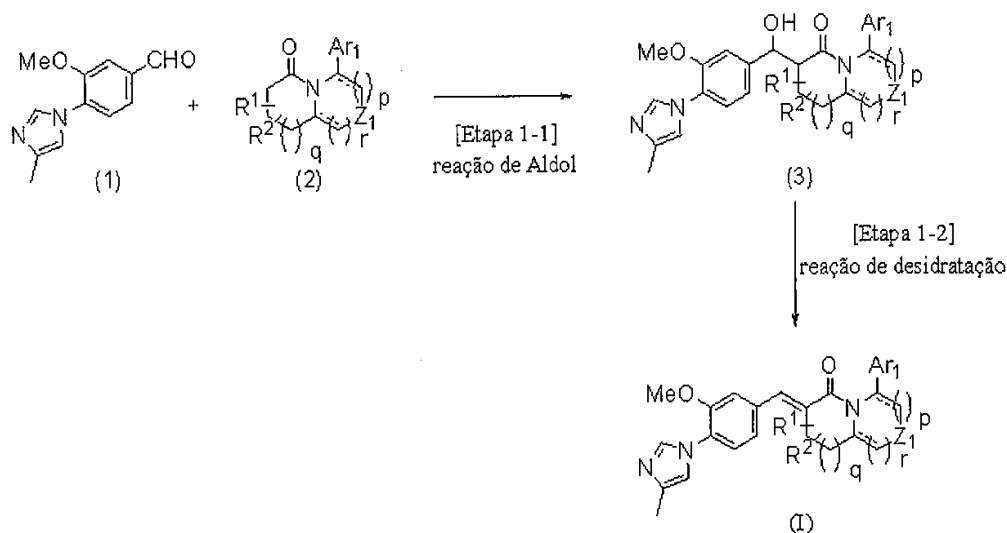
20 sendo que --- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; e Ar₁, Z₁, R¹, R², p, q, e r são como definido acima, é sintetizado de acordo com a método, como o Método de Preparação Geral de 1 a Método de Preparação Geral 4 a seguir, por exemplo. É óbvio que, para preparar o composto da presente invenção de maneira vantajosa, o método compreende uma etapa de reação de proteção e uma etapa de reação de desproteção de

maneira apropriada, usando-se um grupo protetor conhecido por uma pessoa versada na arte que é selecionado vantajosamente para cada etapa (ver T. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981).

5 Método de Preparação Geral 1

Método de Preparação Geral 1 usado tipicamente para o composto da fórmula geral (I) da presente invenção será descrito abaixo.

[Fórmula 7]



Na fórmula, ---- representa uma ligação simples ou uma dupla
10 ligação; e Ar_1 , Z^1 , R^1 , R^2 , p , q , e r são como definido acima.

O Método de Produção Geral 1 acima é um exemplo de um
método para preparar o composto da fórmula geral (I) compreendendo
converter um composto de aldeído (1) e um composto de lactama (2) a um
produto de adição química de aldol (3) por meio de reação de aldol na Etapa
15 1-1 e, depois, desidratar o produto de adição química de.

Preparação de composto de fórmula geral (I)

O composto da fórmula geral (I) pode ser preparado a partir de
um produto de adição química de aldol (3) de acordo com a Etapa 1-2.
Especificamente, a reação de desidratação na Etapa 1-2 varia de acordo com o
20 material de partida e não é limitado especificamente desde que as condições

sejam similares àquelas nesta reação. Um método conhecido descrito em muitos documentos pode ser usado para a reação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela *The Chemical Society of Japan*, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.194-226, por exemplo). Exemplos preferíveis do método incluem i) um método de tratar um produto de adição química de aldol (3) com, de preferência, de 0,1 a 100,0 equivalentes de um ácido, por exemplo (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol. 19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela *The Chemical Society of Japan*, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.194-196, por exemplo); e ii) um método de converter um grupo álcool de um produto de adição química de aldol (3) a um grupo de saída, como um grupo acetila, grupo carboxilato, grupo sulfonato, grupo ou átomo de halogênio, e, depois, tratar o produto de adição química de com, de preferência, 1,0 a 10,0 equivalentes de uma base, por exemplo (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela *The Chemical Society of Japan*, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.198-205, por exemplo).

No método i), o ácido, solvente, e condições de temperatura usados variam de acordo com o material de partida e não são particularmente limitados. Exemplos preferíveis do ácido usado incluem ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogênio sulfeto de potássio, ácido oxálico, ácido p-toluenossulfônico, um complexo de trifluoreto de boro-éter, cloreto de tionila, e óxido de alumina. O método pode ser realizado sem um solvente, ou com um solvente ou uma mistura do mesmo que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido no mesmo até certo ponto. Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes não-polares, como tolueno e benzeno; solventes polares, como acetona, sulfóxido de dimetila, e hexametildisfosforamida; solventes halogenados, como clorofórmio e cloreto de metileno; e água. Adicionalmente, uma combinação de um ácido com uma

base orgânica, como piridina, pode aperfeiçoar, de preferência, a taxa de reação e rendimento de reação em alguns casos, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 200°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é, de preferência, completada em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração, e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis do grupo de saída no método ii) incluem um grupo acetila, grupo metanossulfonato, grupo p-toluenossulfonato, átomo de cloro, átomo de bromo, e átomo de iodo. O método de conversão a um referido grupo de saída varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Um método conhecido por uma pessoa versada na arte pode ser usado como um referido método de conversão. De preferência, de 1,0 a 10,0 equivalentes de um agente acetilador, como cloreto de acetila ou anidrido acético; um agente sulfonador, como cloreto de metanossulfonila ou cloreto de p-toluenossulfonila; ou um agente halogenador, como cloreto de tionila, por exemplo, pode ser usado, de preferência, em um solvente halogenado, como cloreto de metileno ou clorofórmio; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; um solvente de éter, como tetraidrofurano ou dimetil éter de etileno glicol; ou um solvente misto dos mesmos, por exemplo.

O produto-alvo pode ser obtido eficientemente quando se usa uma base, como, de preferência, piridina ou trietilamina numa quantidade de, preferivelmente de 1,0 a 10,0 equivalentes, por exemplo, ou como um solvente de reação nesta etapa. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um

subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78 a 100°C , por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração, e/ou cristalização. Na reação de saída como a segunda etapa, de preferência, de 1,0 a 10,0 equivalentes de uma base orgânica, como diazabicicoundeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina ou trietilamina; um sal de amônio quaternário, como hidróxido de tetrabutilamônio; um sal de metal alcalino, como metóxido de sódio ou t-butóxido de potássio; um hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sódio; um carbonato de metal alcalino, como carbonato de lítio ou carbonato de potássio; ou um reagente de metal orgânico, como diisopropilamida de lítio, por exemplo, é, de preferência, usado como uma base, de preferência, em um solvente halogenado, como cloreto de metileno ou clorofórmio; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; um solvente polar, como acetonitrilo, dimetilformamida, ou sulfóxido de dimetila; um éter solvente, como tetraidrofurano ou dimetil éter de etileno glicol; ou um solvente misto dos mesmos, por exemplo. Uma base orgânica, como piridina, também pode ser usada como um solvente. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78 a 100°C , por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é, de preferência, completada em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

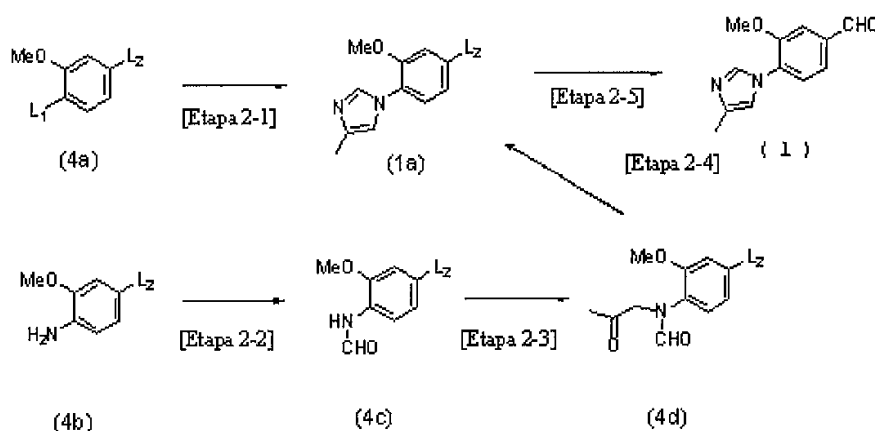
Preparação do produto de adição química de aldol (3)

O produto de adição química de aldol (3) pode ser preparado a partir de um composto de aldeído (1) e de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de lactama (2) com relação ao composto de aldeído (1) de acordo com a Etapa 1-1, por exemplo. Especificamente, a reação de aldol na Etapa 1-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam condições sejam similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa versada na arte pode ser usado para a reação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.20, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p.94-100, por exemplo). Exemplos preferíveis do método incluem i) um método de converter um composto de lactama (2) a um enolato de metal alcalino com, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo (de preferência, diisopropilamida de lítio, butil lítio, amida de sódio, hidreto de sódio, metóxido de sódio, ou t-butóxido de potássio, por exemplo) e, depois, reagir o enolato com um composto de aldeído (1) (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.20, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p.97-98, por exemplo); e ii) um método de converter um composto de lactama (2) a um enolato de metal alcalino com, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo (de preferência, diisopropilamida de lítio, butil lítio, amida de sódio, hidreto de sódio, metóxido de sódio, ou t-butóxido de potássio, por exemplo), reagir o enolato com um reagente de halogeneto de silício (de preferência, trimetilclorossilano ou t-butildimetilclorossilano, por exemplo) para preparar uma vez éter de silil enol, e, depois, reagir o éter com um composto de aldeído (1) na presença, de preferência, de 0,05 a 5,0 equivalentes de um ácido de Lewis, por exemplo (de preferência, tetracloreto de titânio ou fluoreto de boro, por exemplo) (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.20, Yuki

Gosei (*Organic Synthesis*) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p.96-97, por exemplo). O solvente e a temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido no mesmo até determinado grau, um solvente de éter, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter de dietila; um solvente halogenado, como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; ou um solvente misto dos mesmos pode ser usado, de preferência, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C à temperatura ambiente, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é, de preferência, completada em de 0,5 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Preparação de composto de aldeído (1)

[Fórmula 8]



20

Na fórmula, L₁ representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, um grupo sulfonato, como um

grupo triflato, um grupo trialquil estanho, um grupo ácido borônico, um grupo boronato, ou análogos; e L_2 representa um grupo alquil éster, como um grupo metil éster, um grupo aldeído, um grupo ciano, ou análogos.

Preparação de composto de aldeído (1)

- 5 O composto de aldeído (1) pode ser preparado a partir de um composto (1a) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-5. Especificamente, a Etapa 2-5 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa versada na arte pode ser
- 10 usado para a reação. Por exemplo, i) quando L_2 é um grupo alquil éster, é possível usar um produto de reação de redução descrito em muitos documentos conhecidos (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.159-266, por
- 15 exemplo). De preferência, o composto de aldeído desejado (1) pode ser obtido por meio de um método de redução usando-se de 1,0 a 10,0 equivalentes de um hidreto de metal, como hidreto de diisobutilamônio, por exemplo. Mais preferivelmente, o composto de aldeído desejado (1) pode ser obtido
- 20 eficientemente por meio de um método de redução usando 1,0 a 10,0 equivalentes de um complexo de hidreto de alumínio, como complexo de lítio alumínio ou bis(2-metoxietóxi)alumínio hidreto de sódio com relação a um composto (1a) na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de uma amina com
- 25 relação a um agente redutor, por exemplo (ver T. Abe *et al.*, "Tetrahedron", 2001, vol.57, p.2701-2710, por exemplo). Por exemplo, ii) quando L_2 é um grupo ciano, é possível usar uma reação de redução descrita em muitos documentos conhecidos (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.159-266, por
- exemplo). De preferência, o composto de aldeído desejado (1) pode ser obtido

por meio de um método de redução usando de 1,0 a 10,0 equivalentes de um hidreto de metal, como bis(2-metoxietóxi)alumínio hidreto de sódio ou hidreto de diisobutilamônio, por exemplo (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.231, por exemplo). Alternativamente, por exemplo, iii) o composto de aldeído desejado (1) pode ser obtido eficientemente por meio de redução de um composto (1a) ao um composto de álcool usando-se uma técnica conhecida por uma pessoa (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.159-266, por exemplo), e, depois, oxidando o composto de álcool a um composto de aldeído (1) (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.23, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [V], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., outubro de 1991, p.1-550, por exemplo).

A base usada na reação de redução varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. É possível usar uma amina secundária como uma base. De preferência, o composto de aldeído desejado (1) pode ser obtido eficientemente quando se usa de 1,0 a 10,0 equivalentes de uma alquilamina secundária linear ou cíclica, como dietilamina ou pirrolidina com relação a um agente redutor, por exemplo. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Como um solvente que não inibe a reação e permite que material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau, um solvente de éter, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter de dietila; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; ou um solvente misto dos mesmos pode ser usado preferivelmente, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem

promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C à temperatura ambiente, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

O agente oxidante, solvente, e temperatura de reação usados na reação de oxidação variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Exemplos preferíveis do agente oxidante incluem agentes oxidantes de ácido crômico, como óxido de cromo e ácido dicrômico; dióxido de manganês ativo; sulfóxido de dimetila; agentes oxidantes de ácido periódico, como periodinano de Dess-Martin; e uma mistura de um N-óxido de amina orgânica, como N-óxido de 4-metilmorfolina com perrutenato de tetrapropilamônio (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.21, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [III], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1991, p.2-23, por exemplo). Usa-se, de preferência, de 1,0 a 50,0 equivalentes do agente oxidante com relação ao composto, por exemplo. Como um solvente que não inibe a reação e permite que material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau, é possível usar, de preferência, um solvente de éter, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter de dietila; um solvente halogenado, como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; ou um solvente misto dos mesmos, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C de 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por

meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

5 Preparação de composto (1a)

O composto (1a) pode ser preparado a partir de i) um composto (4a) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-1, por exemplo. Alternativamente, o composto (1a) pode ser preparado a partir de ii) um composto (4d) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-4.

- 10 No método i), Etapa 2-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido por uma pessoa versada na arte para a reação. Por exemplo, um composto (4a) e 4-metilimidazol são, de preferência, submetidos a reação de acoplamento em
- 15 condições neutras ou básicas (ver D.D. Davey *et al.*, "J. Med. Chem.", 1991, vol.39, p.2671-2677). Especificamente, usa-se, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes do composto (4a), com relação ao 4-metilimidazol, por exemplo. De preferência, a reação pode prosseguir eficientemente, em alguns casos, quando se usa de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo. Exemplos
- 20 preferíveis da base incluem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio, carbonato de bário, e bases orgânicas, como piridina. O solvente usado nesta reação varia de acordo com o material de partida, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de
- 25 partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem tetraidrofurano, sulfóxido de dimetila, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina, e acetonitrilo. Também é possível usar uma base orgânica como um solvente. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um

subproduto indesejável, e é, de preferência, de 50°C a 200°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

No método ii), Etapa 2-4 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido por uma pessoa versada na arte para a reação (ver Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986, vol.34, p.3111, por exemplo). De preferência, o composto desejado (1a) pode ser obtido aquecendo-se um composto (4d) e de 1,0 a 100,0 equivalentes de amônia ou um sal de amônio com relação ao composto (4d), por exemplo. O solvente e temperatura de reação usado variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau, é possível usar, de preferência, um solvente de éter, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter de dietila; um solvente halogenado, como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente de álcool, como etanol ou metanol; um solvente polar, como dimetilformamida ou N-metilpirrolidona; um solvente não-polar, como tolueno; um ácido orgânico, como ácido acético; ou um solvente misto dos mesmos, por exemplo. Mais preferivelmente, o composto (1a) pode ser obtido eficientemente usando-se de 5,0 a 20,0 equivalentes de acetato de amônio em um solvente de ácido acético, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 200°C, por exemplo. Em

condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Preparação de composto (4a)

O composto (4a) é comercialmente obténível ou pode ser obtido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte. Se não for comercialmente obténível, o composto preferível (4a), sendo que L₁ representa um átomo de flúor, átomo de cloro, ou átomo de bromo, pode ser obtido oxidando-se um composto de metila ou composto de álcool correspondente por meio de uma reação de oxidação conhecida por uma pessoa versada na arte; por meio de redução de um composto de éster correspondente por meio de uma reação de redução conhecida, ou por meio de metilação de um composto de fenol correspondente.

Preparação de composto (4d)

O composto (4d) pode ser preparado a partir de um composto (4c) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-3, por exemplo. Especificamente, a Etapa 2-3 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido por uma pessoa versada na arte para a reação (ver Helvetica Chimica Acta, 1998, vol.81, p.1038). De preferência, o composto (4d) pode ser obtido por meio de agitação de um composto (4c) e de 1,0 a 10,0 equivalentes de acetona 2-halogenada (de preferência, 2-cloroacetona, 2-bromoacetona, ou 2-iodoacetona, por exemplo) com relação ao composto (4c) na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de uma base com relação ao composto (4c), por exemplo. Exemplos preferíveis da base usada incluem hidretos de metal alcalino (de preferência, hidreto de

sódio e hidreto de lítio, por exemplo), sais de metal alcalino (de preferência, carbonato de potássio, carbonato de sódio, e carbonato de célio, por exemplo), e alcóxidos de metal (de preferência, metóxido de sódio e potássio de t-butila, por exemplo). O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau, é possível usar, de preferência, um solvente de éter, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter de dietila; um solvente halogenado, como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente polar, como dimetilformamida ou N-metilpirrolidona; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; ou uma mistura dos mesmos, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 200°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Preparação de composto (4c)

O composto (4c) pode ser preparado a partir de um composto (4b) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-2, por exemplo. Especificamente, o composto de formilamida desejado (4c) pode ser obtido, de preferência, por meio de um método de aquecer em refluxo um composto (4b) em de 10,0 a 100,0 equivalentes de ácido fórmico com relação ao composto (4b), ou por meio de um método de usar ácido fórmico e um agente de desidratação condensação (um anidrido de ácido ou dicitcloexilcarbodiimida, por exemplo) para um composto (4b), por exemplo.

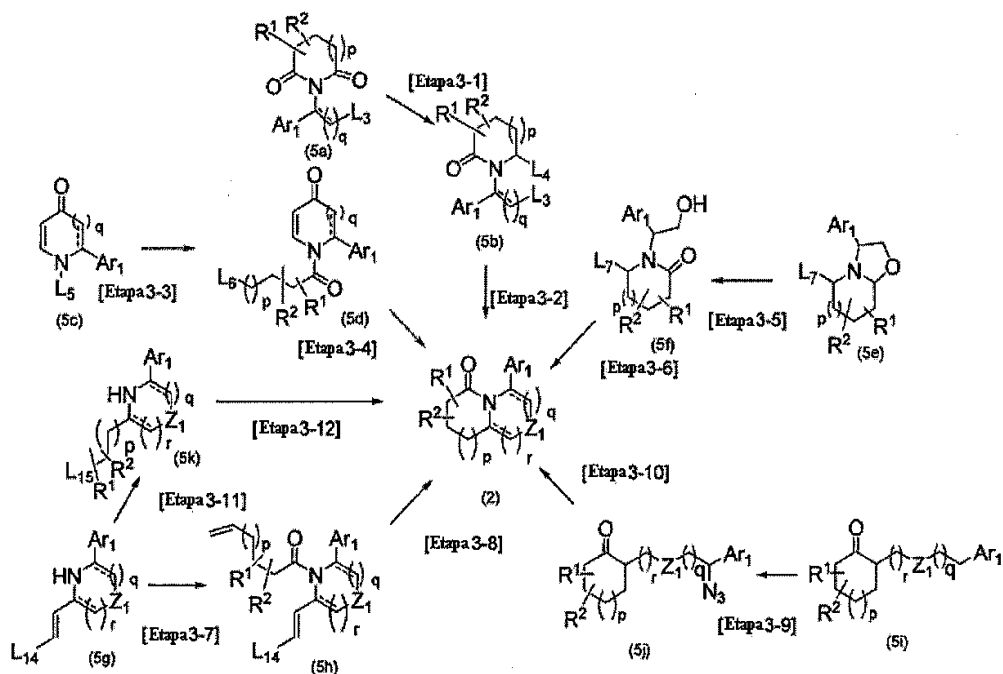
De preferência, o composto (4c) pode ser obtido eficientemente usando-se de 1 a 20 equivalentes de ácido fórmico com relação ao composto (4b) e de 1 a 3 equivalentes de um agente de desidratação condensação com relação ao composto (4b), por exemplo. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Como um solvente que não inibe a reação e permite que material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau, é possível usar, de preferência, um solvente de éter, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter de dietila; um solvente halogenado, como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente polar, como dimetilformamida ou N-metilpirrolidona; um solvente não-polar, como tolueno ou benzeno; ou uma mistura dos mesmos, por exemplo. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

20 Preparação de composto (4b)

O composto (4b) é comercialmente obtenível ou pode ser preparado por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte. Se não for comercialmente obtenível, o composto (4b) pode ser preparado metilando-se um composto de nitrofenol correspondente por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte, e, depois, reduzindo-se o composto de nitroanisol.

Preparação de composto de lactama (2)

[Fórmula 9]



- Na fórmula, ---- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , e r são como definido acima; L_3 representa um grupo alquil éster, como um grupo metil éster ou grupo etil éster, ou um grupo alquil cetona, grupo aril cetona, ou grupo aralquil cetona, como um grupo acetila, grupo benzoíla, ou grupo aril metil cetona; L_4 representa um grupo alcóxi, como um grupo metóxi ou grupo etóxi; L_5 representa um grupo protetor de carbamato, como um grupo metil carbamato, grupo carbamato de benzila, ou grupo carbamato de t-butila, ou um grupo protetor de amida, como um grupo acetila; L_6 representa um átomo de halogênio, como um átomo de bromo ou átomo de iodo; L_7 representa um grupo nitrila, um grupo alquil éster, como um grupo metil éster, ou um grupo alquil cetona, como um grupo acetila; L_{14} representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, como um grupo metila ou grupo etila, um grupo fenila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre os acima indicados Grupo Substituinte A1, um grupo éster, como um grupo metil éster ou grupo etil éster, um grupo fosfato, como fosfato de dimetila ou fosfato de dietila, um grupo alquilsulfonila, como um grupo metilsulfonila, um grupo arilsulfonila, como

um fenilsulfonila, ou análogos; e L₁₅ representa um grupo alquil cetona, como um grupo acetila, um grupo aril cetona, como um grupo benzoíla, um grupo formila, um grupo alquil éster, como um grupo metil éster ou grupo etil éster, ou um grupo aril éster, como um grupo fenil éster.

- 5 A fórmula de reação acima mostra um exemplo de um método para preparar o composto de lactama (2). Especificamente, a fórmula mostra (i) um método para preparar o composto de lactama (2) compreendendo converter um composto imida (5a) como um material de partida que é comercialmente obténível ou preparado usando-se um método conhecido por
- 10 uma pessoa versada na arte (ver Tetrahedron: Asymmetry, 1998, vol.9, p.4361, por exemplo) em um composto de alcóxi lactama (5b) de acordo com a Etapa 3-1, e, depois, realizar continuamente reação de prolongamento de carbono e reação de ciclização na Etapa 3-2; (ii) um método para preparar o composto de lactama (2) compreendendo converter um composto de 4-
- 15 piridona (5c) como um material de partida que é comercialmente obténível ou preparado usando-se um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549, por exemplo) a um composto acilado (5d) de acordo com a Etapa 3-3, e, depois, realizar reação de ciclização na Etapa 3-4; (iii) um método para preparar o composto de lactama
- 20 (2) compreendendo converter um composto de oxazolidina (5e) como um material de partida que é comercialmente obténível ou preparado usando-se um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823, por exemplo) a um composto de álcool de amida (5f) de acordo com a Etapa 3-5, e, depois, realizar reação de
- 25 ciclização na Etapa 3-6; (iv) um método para preparar o composto de lactama (2) compreendendo converter um grupo amina cíclica substituída por grupo vinila (5g) como um material de partida que é comercialmente obténível ou preparado usando-se um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver Tetrahedron Letters, 1998, vol.39, p.5421, e Tetrahedron Letters, 2004,

vol.45, p.4895, por exemplo) a um composto acilado (5h) de acordo com a Etapa 3-7, e, depois, realizar reação de ciclização na Etapa 3-8; (v) um método para preparar o composto de lactama (2) compreendendo converter um composto de cicloalquil cetona (5i) como um material de partida que é
5 comercialmente obtenível ou preparado usando-se um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886, por exemplo) a um composto de azida (5j) de acordo com a Etapa 3-9, e, depois, realizar reação de ciclização na Etapa 3-10; ou (vi) um método para preparar o composto de lactama (2) compreendendo converter
10 um composto de amina cíclica substituída por grupo vinila (5g) como um material de partida a um composto (5k) de acordo com a Etapa 3-11, e, depois, realizar reação de ciclização na Etapa 3-12.

Conversão de composto de imida (5a) a composto de alcóxi lactama (5b)

15 Redução parcial de um grupo imida na Etapa 3-1 varia de acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. De preferência, o composto desejado de alcóxi lactama (5b) pode ser obtido reagindo-se um composto imida (5a) com 1,0 a
20 5,0 equivalentes de boroidreto de sódio com relação ao composto de imida (5a) em um solvente de álcool, como metanol (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.207-237, por exemplo) ou reagindo um composto imida (5a) com
25 de 1,0 a 5,0 equivalentes de borano com relação ao composto de imida (5a) em um solvente de éter, como tetraidrofurano (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.237-248, por exemplo); e, depois, realizar reação em um solvente

de álcool, como metanol na presença de 0,1 a 10,0 equivalentes de um ácido inorgânico, como ácido sulfúrico, com relação ao composto de imida (5a), por exemplo. Alternativamente, o composto desejado de alcóxi lactama (5b) pode ser obtido, de preferência, em uma etapa por meio de agitação de um

5 composto imida (5a) e de 1,0 a 5,0 equivalentes de boroidreto de sódio com relação ao composto de imida (5a) em um solvente de álcool, como metanol, na presença de 0,1 a 5,0 equivalentes de um ácido inorgânico, como ácido sulfúrico com relação ao composto de imida (5a), por exemplo (ver Tetrahedron: Asymmetry, 1998, vol.9, p.4361, por exemplo). A temperatura

10 de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C de 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica

15 conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Conversão de composto de alcóxi lactama (5b) a composto de lactama (2)

20 Na Etapa 3-2, o composto desejado de lactama (2) pode ser obtido reagindo-se L₃ do composto de alcóxi lactama (5b) com um reagente de Wittig (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.25, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.254-262, por

25 exemplo), um reagente de Grignard (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.25, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.59-72, por exemplo), ou um reagente de alquil lítio (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.25, Yuki Gosei

(*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.9-51, por exemplo) para derivar do mesmo um derivado de olefina, e, depois, reagir o derivado com um ácido, como ácido clorídrico. De preferência, o composto desejado de lactama (2) pode ser obtido com alto rendimento por meio de agitação do composto de alcóxi lactama (5b) e de 1,0 a 10,0 equivalentes de um reagente de Grignard, como cloreto de trimetilsililmagnésio com relação ao composto de alcóxi lactama (5b) em um solvente de éter, como tetraidrofurano na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de cloreto de cério com relação ao composto de alcóxi lactama (5b); e, depois, reagir a solução com um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, por exemplo (ver *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, vol.9, p.4361, por exemplo). A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C de 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Conversão de composto de 4-piridona (5c) em composto acilado (5d)

Etapa 3-3 consiste de reação de desproteção de uma porção amina e subsequente reação de amidação. Como reação de desproteção de um composto (5c), é possível usar uma reação de desproteção descrita em muitos documentos conhecidos (ver T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, por exemplo). Nesta reação, o composto de amina pode ser obtido de um composto de carbamato correspondente (de preferência, um composto de carbamato de t-butila,

composto de carbamato de benzila, ou composto de 9-fluorenilmetil carbamato, por exemplo) ou de um composto de amida correspondente (de preferência, um composto de formamida, composto de acetamida, composto de trifluoroacetamida, por exemplo). Esta reação de desproteção varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àsquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido para a reação. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização. A reação de amidação varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àsquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido descrito em muitos documentos para a reação (ver Shin Jikken Kagaku Koza (*New Courses in Experimental Chemistry*), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Síntese e reação de compostos orgânicos) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p.1136-1162, por exemplo). Exemplos preferíveis do método incluem i) um método de reagir o composto de amina com de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de halogeneto de ácido com relação ao composto de amina (ver Shin Jikken Kagaku Koza (*New Courses in Experimental Chemistry*), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reação of Organic Compostos) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p.1142-1145, por exemplo); e ii) um método de reagir o composto de amina com de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de ácido carboxílico com relação ao composto de amina usando-se de 1,0 a 5,0 equivalentes de um agente de condensação com relação ao composto de amina (ver "Yukikagaku Jikken No Tebiki

(Introdução a experimentos de química orgânica) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., setembro de 1990, p.27-52, por exemplo).

No método i), a base varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. A base é, de preferência, de 1,0 a 100,0 equivalentes de piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, lutidina, quinolina, ou isoquinolina com relação ao composto de amina, por exemplo. O solvente usado não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem tetraidrofurano e 1,4-dioxano. É possível usar uma base como um solvente. Alternativamente, é possível usar um sistema de separação de duas camadas consistindo de uma base que é uma solução de álcali, de preferência, uma solução de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio solução, por exemplo, e um solvente halogenado, como cloreto de metileno ou 1,2-dicloroetano. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

No método ii), o agente de condensação usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Por exemplo, de 1,0 a 2,0 equivalentes de 1,3-dicicloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio, cianofosfato de dietila, ou cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico pode ser usado apropriadamente com relação ao ácido carboxílico usado. De preferência, é possível adicionar de 1,0 a 2,0

equivalentes de N-hidroxisuccinimida ou N-hidroxibenzotriazol com relação ao composto de ácido carboxílico usado para fazer a reação prosseguir eficientemente, por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente do ponto de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o agente de condensação usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente que pode ser usado incluem solventes halogenados, como cloreto de metileno e 1,2-dicloroetano, e solventes polares, como tetraidrofurano e N,N-dimetilformamida. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

20 Conversão de composto acilado (5d) a composto de lactama
 (2)

Etapa 3-4 é reação de ciclização por meio de formação de radical. Especificamente, por exemplo, o composto desejado de lactama (2) pode ser obtido, de preferência, com alto rendimento reagindo-se o composto 25 (5d) com, de preferência, de 1,0 a 2,0 equivalentes de um reagente de alquil-estanho, como tributil-estanho com relação ao composto (5d), por exemplo, em um solvente não-polar, como tolueno, na presença, de preferência, de 0,1 a 1,0 equivalente de um iniciador de radical, como 2,2-azobis(isobutironitrila) com relação ao composto (5d), por exemplo. A temperatura de reação precisa

ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de 50°C a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização. Após ciclização, Z₁ pode ser convertido de diversas maneiras usando-se um grupo cetona como um suporte por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte, como reação de redução (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.159-266, por exemplo), reação de adição (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.25, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.9-72, por exemplo), ou reação de adição de desidratação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.57-85, por exemplo).

Conversão de oxazolidina composto (5e) a composto de álcool de amida (5f)

Etapa 3-5 é reação de clivagem oxidante de um anel oxazolidina que deriva um composto de álcool de amida (5f) de um composto (5e). Especificamente, o composto de álcool de amida desejado (5f) pode ser obtido, de preferência, com alto rendimento reagindo-se um composto (5e) com de 2,0 a 10,0 equivalentes de permanganato de potássio com relação ao composto (5e) em um solvente aquoso, como uma mistura de água com acetona; por exemplo (ver European Journal of Organic Chemistry, 2004,

vol.23, p.4823, por exemplo), ou o composto (5f) pode ser obtido, de preferência, reagindo-se um composto (5e) com de 1,0 a 10,0 equivalentes de bromo com relação ao composto (5e) em um solvente halogenado, como cloreto de metileno, por exemplo (ver Synlett, 1994, vol.2, p.143, por exemplo). O solvente usado nesta etapa varia de acordo com o material de partida e o agente oxidante usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Conversão de composto de álcool de amida (5f) a composto de lactama (2)

Etapa 3-6 consiste de conversão de L₇ do composto de álcool de amida (5f) a um álcool ou amina e subsequente reação de ciclização. Especificamente, a conversão de L₇ do composto de álcool de amida (5f) a um álcool varia de acordo com o material de partida, e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.20, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p.1-30, por exemplo). A conversão de L₇ do composto de álcool de amida (5f) a uma amina varia de acordo com o material de partida, e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte

desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.20, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p.279-318, por exemplo). A reação de

5 ciclização do composto de álcool ou o composto de amina varia de acordo com o material de partida, e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver Journal of Fluorine Chemistry, 1997, vol.2, p.119, ou Scientia Pharmaceutica, 1996, vol.64, p.3, por exemplo). De

10 preferência, o composto de lactama (2) pode ser obtido com alto rendimento por meio de aquecimento do composto de álcool em um solvente ou sem um solvente na presença de 0,1 a 10 equivalentes de um ácido orgânico, como ácido p-toluenossulfônico ou ácido canforsulfônico ou um ácido inorgânico, como ácido sulfúrico ou ácido clorídrico com relação ao composto de álcool,

15 por exemplo. A reação de ciclização do composto de amina varia de acordo com o material de partida, e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver Petrochemia, 1990, vol.30, p.56; WO 2003/076386; ou Tetrahedron Letters, 1982, vol.23, p.229, por exemplo). De

20 preferência, o composto de lactama (2) pode ser obtido com alto rendimento por meio de agitação o composto de amina em um solvente, como tetraidrofurano, tolueno, cloreto de metileno, ou dimetilformamida na presença de 0,1 a 1,0 equivalentes de um metal orgânico, como tetraquistrifenilfosfino paládio ou tris(trifenilfosfino) rutênio com relação ao

25 composto de amina, por exemplo. Obviamente, o solvente usado nesta etapa varia de acordo com o material de partida e o reagente usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a

reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Conversão de composto de amina cíclica substituída por grupo vinila (5g) a composto acilado (5h)

10 O composto acilado (5h) pode ser preparado de um composto de amina cíclica substituída por grupo vinila (5g) como um material de partida na Etapa 3-7. Especificamente, a Etapa 3-7 é realizada por meio do mesmo método que na Etapa 3-3.

Conversão de composto acilado (5h) a composto de lactama

15 (2)

Etapa 3-8 consiste de reação de metástase de fechamento de anel e subsequente reação de modificação de dupla ligação. A reação de metástase de fechamento de anel varia de acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àsquelas nesta reação (ver Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol.8, p.499, ou Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol.39, p.3012, por exemplo). De preferência, a reação de modificação de dupla ligação pode ser realizada por meio de, por exemplo, i) hidrogenação catalítica (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.251-266, por exemplo); ii) hidroboração (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.25, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan,

20

25

29
8

Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.83-134, por exemplo); ou iii) oxidação de uma dupla ligação carbono-carbono (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.23, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [V], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., outubro de 1991, p.237-267, por exemplo).

A reação de metástase de fechamento de anel é, de preferência, um método de agitar o composto acilado (5h) em um solvente na presença de 0,01 a 0,2 equivalente de um catalisador de metal com relação ao composto acilado (5h), por exemplo. Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes halogenados, como cloreto de metileno e clorofórmio; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; e solventes mistos dos mesmos. O catalisador de metal usado varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis do catalisador de metal usado incluem catalisadores de rutênio, como dicloreto de bis(tricicloexilfosfino)benzilideno rutênio (IV), benzilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(tricicloexilfosfino) rutênio (IV), e [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(o-isopropoxifenilmetilideno)rutênio (IV); e catalisadores de molibdênio, como 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno bifeno molibdênio (VI) e bis(hexafluoro-t-butóxido) 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno molibdênio (VI). A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Conversão de cicloalquil cetona composto (5i) a composto de azida (5j)

Etapa 3-9 consiste de i) reação de halogenação na posição α de um anel aromático ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{Ar}_1$) e ii) subsequente reação de introdução de azida.

A reação de halogenação i) varia de acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àsquelas nesta reação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.422-458, por exemplo). Exemplos preferíveis do método incluem um método de agitação de um composto de cicloalquil cetona (5i) e de 1,0 a 2,0 equivalentes de um agente halogenador com relação ao composto de cicloalquil cetona (5i) em um solvente. Exemplos preferíveis do agente halogenador usado incluem N-bromosuccinimida e bromo. Adicionalmente, a reação pode ser promovida notavelmente adicionando-se, de preferência, de 0,01 a 0,5 equivalente de um iniciador de radical, como peróxido de benzoíla ou 2,2-azobisisobutironitrila com relação ao composto de cicloalquil cetona (5i), por exemplo, ou adicionando-se, de preferência, de 0,01 a 0,5 equivalente de um catalisador de ácido, como ácido bromídrico com relação ao composto de cicloalquil cetona (5i), por exemplo. O solvente usado varia de acordo com o material de partida, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem tetracloreto de carbono e benzeno. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de

preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

A reação de azidação ii) varia de acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.20, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p.415-420, por exemplo). De preferência, o composto halogenado e de 1,0 a 5,0 equivalentes de um agente de azidação com relação ao composto halogenado são agitados em um solvente, por exemplo. Exemplos preferíveis do agente de azidação usada incluem azida de sódio e azida de trimetilsilila. De preferência, a reação pode ser promovida notavelmente por meio do uso de 0,1 a 5,0 equivalentes de um sal de amina quaternário, como fluoreto de tetrabutilamônio com relação ao agente de azidação usado, por exemplo. O solvente usado varia de acordo com o material de partida, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes de éteres, como tetraidrofurano e dioxano; solventes halogenados, como clorofórmio e cloreto de metileno; solventes não-polares, como benzeno e tolueno; e solventes polares, como acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, e N-metilpirrolidina. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se

monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

5 Conversão de composto de azida (5j) a composto de lactama
 (2)

Etapa 3-10 é um método para preparar o composto de lactama (2) compreendendo agitação um composto de azida (5j) em um solvente na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de um ácido com relação ao composto de azida (5j) para causar reação de rearranjo. Especificamente, esta etapa varia de acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886, por exemplo). Exemplos preferíveis do ácido usado
10 incluem ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, e ácido clorídrico. Embora o ácido possa ser usado como um solvente, esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente separado do ponto de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita
15 que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes halogenados, como clorofórmio e cloreto de metileno; e solventes não-polares, como benzeno e tolueno. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode
20 completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C de 50°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser
25

removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Conversão de composto de amina cíclica substituída por grupo vinila (5g) a composto (5k)

5 O composto (5k) pode ser preparado a partir do composto de amina cíclica substituída por grupo vinila (5g) como um material de partida na Etapa 3-11, Etapa 3-11 consiste de reação de redução de dupla ligação e subsequente reação de prolongamento de carbono.

10 É possível usar um método descrito em muitos documentos conhecidos para a reação de redução de dupla ligação. Exemplos preferíveis do método incluem i) reação de hidrogenação catalítica (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.251-266, por exemplo); e ii) redução usando um metal e
15 sal de metal (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.165-1856, por exemplo).

Exemplos do método i) incluem um método de agitar o
20 composto (5g) juntamente com uma fonte de hidrogênio em um solvente na presença de 0,01 a 0,5 equivalente de um catalisador de metal com relação ao composto (5g). O catalisador de metal usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis do catalisador incluem paládio-carbono, ródio-carbono, rutênio-carbono,
25 hidróxido de paládio, óxido de platina, níquel Raney, e um catalisador de Wilkinson. A fonte de hidrogênio varia de acordo com o material de partida e o catalisador de metal usado, e não é especificamente limitada. Exemplos preferíveis da fonte de hidrogênio incluem gás de hidrogênio, ácido fórmico, formiato de amônio, e cicloexadieno. O solvente usado varia de acordo com o

material de partida e o catalisador de metal, e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis do solvente incluem metanol, etanol, acetato de etila, tolueno, THF, 1,4-dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, água, e uma mistura dos mesmos. Um ácido orgânico, ácido inorgânico, ou base orgânica podem ser adicionados vantajosamente para deixar a reação prosseguir eficientemente. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

- 15 Exemplos do método ii) incluem um método de agitar o composto (5g) em um solvente na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de um metal ou sal de metal com relação ao composto (5g). O metal ou sal de metal usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis do metal ou sal de metal incluem metais alcalinos, como lítio e sódio; metais alcalino-terrosos, como magnésio e cálcio; e sais dos mesmos. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o metal usado, e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis do solvente incluem amônia, metanol, etanol, t-butanol, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, éter de dietila, água, e uma mistura dos mesmos.
- 20 A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de -78°C de 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma
- 25

técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

É possível usar um método descrito em muitos documentos conhecidos para a reação de prolongamento de carbono subsequente à redução de dupla ligação. Exemplos preferíveis do método incluem i) reação de Wittig, ii) reação de Horner-Emmons, e iii) reação de Peterson (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.57-85, por exemplo).

Exemplos preferíveis da reação de Wittig incluem um método de agitar em um solvente um composto de aldeído derivado do composto (5 g) e de 1,0 a 3,0 equivalentes de um reagente de Wittig conhecido com relação ao composto de aldeído na presença de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto de aldeído. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; solventes halogenados, como clorofórmio e cloreto de metileno; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como

butil lítio e diisobutilamida de lítio; e hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C , por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da reação de Horner-Emmons incluem um método de agitar em um solvente um composto de aldeído derivado do composto (5g) e de 1,0 a 3,0 equivalentes de um reagente de Horner-Emmons conhecido com relação ao composto de aldeído na presença de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto de aldeído. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A

temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C , por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da reação de Peterson incluem um método de agitar em um solvente um composto de aldeído derivado do composto (5g) e de 1,0 a 3,0 equivalentes de um reagente de Peterson conhecido com relação ao composto de aldeído na presença de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto de aldeído. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitada desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a

reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C , por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

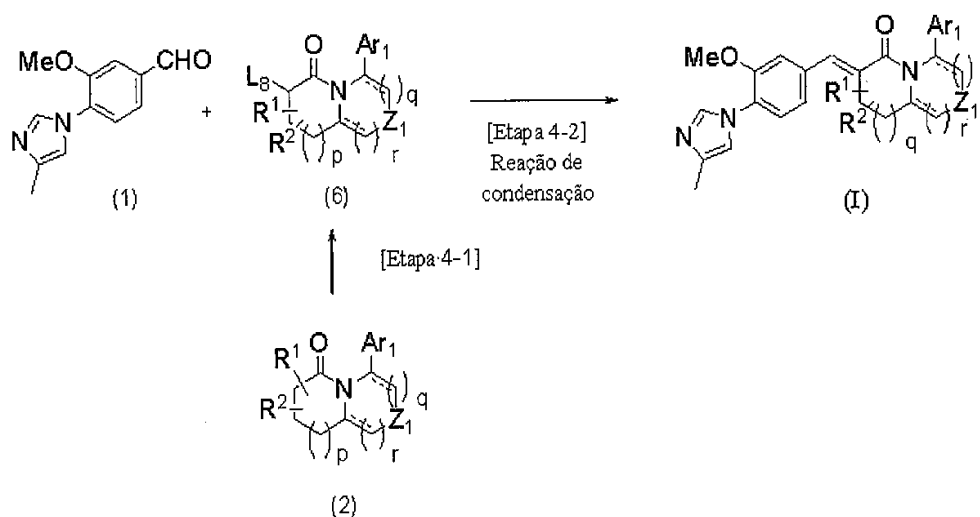
Conversão de composto (5k) a composto de lactama (2)

O composto de lactama (2) pode ser preparado a partir do composto (5k) como um material de partida por meio de reação de amidação intramolecular de acordo com a Etapa 3-12. Especificamente, a Etapa 3-12 é realizada por meio do mesmo método que na Etapa 3-3.

Método de Preparação Geral 2

Método de Preparação Geral 2 usado tipicamente para o composto da fórmula geral (I) da presente invenção será descrito abaixo.

[Fórmula 10]



Na fórmula, $---$ representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , e r são como definido acima; e L_8 representa um grupo fosfito, como um grupo dietilfosfonila, um sal de fosfônio, como brometo de trifenilfosfônio, um grupo silila, como um grupo trimetilsilila, um

grupo éster, como um grupo metil éster ou grupo etil éster, ou um grupo carboxila.

O Método de Preparação Geral 2 acima é um exemplo de um método para preparar o composto da fórmula geral (I) compreendendo

5 introduzir um grupo de saída L_8 em um composto de lactama (2) de acordo com a Etapa 4-1 e, depois, condensar o composto com um composto de aldeído (1) de acordo com a Etapa 4-2.

Preparação de composto de fórmula geral (I)

A reação de condensação da Etapa 4-2 varia de acordo com o

10 material de partida e não é especificamente limitado desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido descrito em muitos documentos para a reação. Exemplos preferíveis do método incluem reação de Wittig, reação de Horner-Emmons, reação de Peterson (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*),

15 vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.57-85, por exemplo), e reação de Knoevenagel.

Exemplos preferíveis da reação de Wittig incluem um método de agitar em um solvente um composto (6), sendo que L_8 é um sal de

20 fosfônio, de preferência, de 0,5 a 2,0 equivalentes de um composto de aldeído (1) com relação ao composto (6), por exemplo, e, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto (6), por exemplo. Esta reação pode ser um método de tratar primeiramente um composto (6) e uma base para formar um íleto de fosfônio e, depois, adicionar um composto de

25 aldeído (1) ao íleto; ou um método de adicionar uma base na presença de um composto (6) e um composto de aldeído (1). O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do

solvente incluem solventes polares, como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; solventes halogenados, como clorofórmio e cloreto de metileno; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; e hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da reação de Horner-Emmons incluem um método de agitar em um solvente um composto (6), sendo que L_8 é um grupo fosfito, de preferência, de 0,5 a 2,0 equivalentes de um composto de aldeído (1) com relação ao composto (6), por exemplo, e, de preferência, 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto (6), por exemplo. Esta reação pode ser um método de tratar primeiramente um composto (6) e um base para formar um carbânion e, depois, adicionar um composto de aldeído (1) a o carbânion; ou um método de adicionar uma base na presença de um composto (6) e um composto de aldeído (1). O solvente usado varia de acordo

com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem

10 hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto

15 de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o

20 progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da reação de Peterson incluem um

25 método de agitar em um solvente um composto (6), sendo que L_8 é um grupo silila, de preferência, de 0,5 a 2,0 equivalentes de um composto de aldeído (1) com relação ao composto (6), por exemplo, e, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto (6), por exemplo. Esta reação pode ser um método de tratar primeiramente um composto (6) e uma

base para formar um carbânion e, depois, adicionar um composto de aldeído (1) a o carbânion; ou um método de adicionar uma base na presença de um composto (6) e um composto de aldeído (1). O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da reação de Knoevenagel incluem um método de agitar em um solvente um composto (6), sendo que L_8 é um grupo éster ou grupo carboxila, de preferência, de 0,5 a 2,0 equivalentes de um

composto de aldeído (1) com relação ao composto (6), por exemplo, e, de preferência, 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto (6), por exemplo. Esta reação pode ser um método de tratar primeiramente um composto (6) e uma base para formar um carbânion e, depois, adicionar um composto de aldeído (1) a o carbânion; ou um método de adicionar uma base na presença de um composto (6) e um composto de aldeído (1). O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau.

Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Preparação de composto (6)

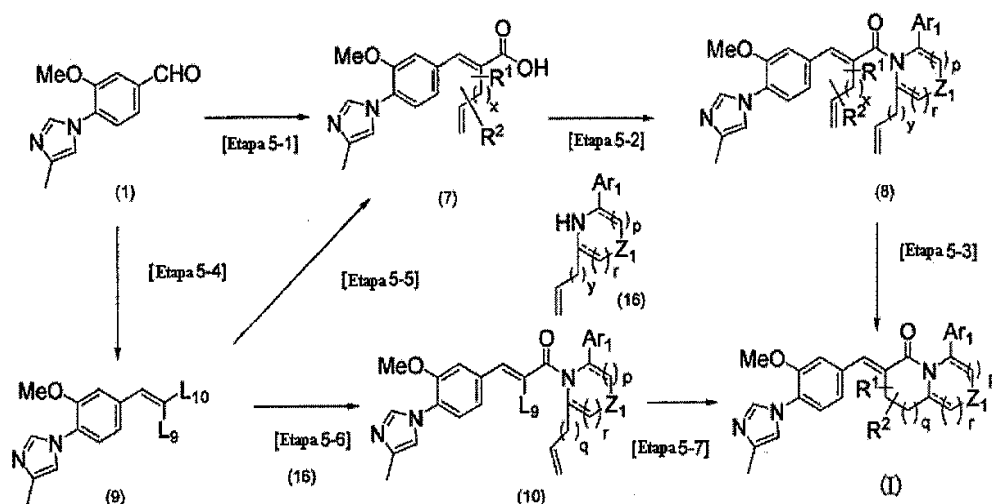
O composto (6) pode ser preparado de um composto de lactama (2) como um material de partida de acordo com a Etapa 4-1, De preferência, por exemplo, i) o reagente de Wittig (6), sendo que L_8 é um sal de fosfônio, pode ser preparado por meio de halogenação de um composto de lactama (2) por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.430-438, por exemplo), e, depois, reagir o composto com um composto de fosfino orgânico, como trifenilfosfino (ver Organic Reaction, 1965, vol.14, p.270, por exemplo). ii) O reagente de reagente de Horner-Emmons (6), sendo que L_8 é um fosfito, pode ser preparado por meio de halogenação de um composto de lactama (2) por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.430-438, por exemplo), e, depois, reagir o composto com um fosfinito de alquila por meio de reação de Arbuzov (ver Chemical Review, 1981, vol.81, p.415, por exemplo) ou com um fosfinito de metal por meio de reação de Becker (ver Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180, por exemplo). Alternativamente, o reagente de Horner-Emmons pode ser preparado de um composto de lactama (2) e um clorofosfato na presença de uma base (ver The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol.54, p.4750, por exemplo). iii) O reagente de Peterson (6), sendo que L_8 é um grupo silila, pode ser preparado de um composto de lactama (2) e um cloreto de trialquilsilila na presença de uma base (ver Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol.248, p.51, por exemplo). iv) O composto de éster ou composto de ácido carboxílico, sendo que L_8 é um grupo éster ou grupo carboxila, pode ser preparado de um composto de

lactama (2) e um diéster carbônico, um carbonato halogenado, ou dióxido de carbono na presença de uma base (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.22, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [IV], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.14-30 e p.54-71, por exemplo).

Método de Preparação Geral 3

Método de Preparação Geral 3 usado tipicamente para o composto da fórmula geral (I) da presente invenção será descrito abaixo.

[Fórmula 11]



Na fórmula, ---- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar₁, Z₁, R¹, R², p, q, e r são como definido acima; x e y representam, cada um, um número inteiro de 0 a 2; L₉ representa um átomo de halogênio, como cloro, bromo, ou iodo, ou um grupo sulfonato, como um grupo triflato; e L₁₀ representa um grupo éster, como um grupo metil éster ou grupo etil éster, ou ácido carboxílico.

O Método de Preparação Geral 3 acima é um exemplo de i) um método para preparar o composto da fórmula geral (I) compreendendo derivar um composto (7) de um composto de aldeído (1) de acordo com a Etapa 5-1 ou de acordo com a Etapa 5-5 até Etapa 5-4, converter o composto (7) a um composto de amida (8) por meio de reação de condensação com um

composto de amina (16) na Etapa 5-2, e, depois, submeter o composto de amida (8) a reação de metástase de fechamento de anel e subsequente reação de modificação de dupla ligação na Etapa 5-3; ou ii) um método para preparar o composto da fórmula geral (I) compreendendo derivar um composto (9) de um composto de aldeído (1) de acordo com a Etapa 5-4, converter o composto (9) a um amida composto (10) na Etapa 5-6, e, depois, submeter o composto de amida (10) a reação de Heck e subsequente reação de modificação de dupla ligação na Etapa 5-7.

Preparação de composto de fórmula geral (I)

- 10 No método i), o composto da fórmula geral (I) pode ser preparado a partir de um composto de amida (8) de acordo com a Etapa 5-3, Etapa 5-3 consiste de reação de metástase de fechamento de anel e subsequente reação de modificação de dupla ligação. Especificamente, a reação de primeiro-estágio de metástase de fechamento de anel varia de
- 15 acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 1982, vol.8, p.499, ou *Angewandte Chemie International Edition*, 2000, vol.39, p.3012, por exemplo). A reação de modificação de dupla
- 20 ligação de segundo estágio pode ser realizada por meio de, por exemplo, i) hidrogenação catalítica (ver *Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry)*, vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.251-266, por exemplo); ii) hidroboração (ver *Jikken Kagaku Koza (Courses in*
- 25 *Experimental Chemistry)*, vol.25, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.83-134, por exemplo); ou iii) oxidação de uma dupla ligação carbono-carbono (ver *Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry)*, vol.23, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [V], editado pela The Chemical

Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., outubro de 1991, p.237-267, por exemplo).

De preferência, a reação de metástase de fechamento de anel é um método de realizar reação de ciclização intramolecular por meio de agitação de um composto de amida (8) em um solvente na presença de 0,01 a 0,2 equivalente de um catalisador de metal com relação ao composto de amida (8). Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes halogenados, como cloreto de metileno e clorofórmio; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; e solventes mistos dos mesmos. O catalisador de metal usado varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis do catalisador de metal usado incluem catalisadores de rutênio, como dicloreto de bis(tricicloexilfosfino)benzilideno rutênio (IV), benzilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(tricicloexilfosfino) rutênio (IV), e [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(o-isopropoxifenilmetilideno)rutênio (IV); e catalisadores de molibdênio, como 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno bifenol molibdênio (VI) e 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno molibdênio (VI) bis(hexafluoro-t-butoxido). A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

A reação de modificação de dupla ligação é, de preferência, hidrogenação catalítica, por exemplo, em que o composto ciclizado obtido

por meio da reação de metástase de fechamento de anel é reduzido em um fluxo de hidrogênio, de preferência, a de 1 a 10 atm, por exemplo, na presença, de preferência, de 0,01 a 0,2 equivalente de um catalisador de metal com relação ao composto ciclizado, por exemplo. Esta reação é, de preferência, realizado na presença de um solvente, do ponto de vista de operatividade e eficiência de agitação. Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes de álcool, como etanol e metanol; solventes halogenados, como cloreto de metileno e clorofórmio; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares, como acetato de etila e acetonitrilo; e solventes mistos dos mesmos. O catalisador de metal usado varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis of the catalisador incluem platina, óxido de platina, negro-de-platina, níquel Raney, e paládio-carbono. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

No método ii), o composto da fórmula geral (I) pode ser preparado a partir de um composto de amida (10) de acordo com a Etapa 5-7. Especificamente, a Etapa 5-7 consiste de reação de Heck e subsequente reação de modificação de dupla ligação. Especificamente, a reação de primeiro-estágio de Heck varia de acordo com o material de partida e pode ser realizada por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação (ver Jikken

Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.123-132, por exemplo). A reação de modificação de dupla ligação de segundo estágio pode ser realizada por meio de, por exemplo, i) hidrogenação catalítica (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.26, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VIII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p.251-266, por exemplo); ii) hidroboração (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.25, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [VII], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1991, p.83-134, por exemplo); ou iii) oxidação de uma dupla ligação carbono-carbono (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.23, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [V], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., outubro de 1991, p.237-267, por exemplo).

Exemplos preferíveis da reação de Heck incluem um método de agitar um composto (10) em um solvente na presença de 0,01 a 0,2 equivalente de um catalisador de metal de transição com relação ao composto (10). O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o catalisador de metal de transição usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem acetonitrilo, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, e N,N-dimetilformamida. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação de acoplamento, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 150°C, por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, em uma atmosfera de gás inerte, e, mais preferivelmente, em uma atmosfera de nitrogênio ou argônio. O catalisador de metal de transição é, de

preferência, um complexo de paládio, por exemplo, e, mais preferivelmente, um complexo de paládio conhecido, como acetato de paládio (II), diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0), ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0). Adicionalmente, é preferível
5 adicionar vantajosamente, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de um ligante de fósforo (de preferência, trifenilfosfino, tri-*o*-tolilfosfino, tri-*t*-butilfosfino, ou 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenila, por exemplo) com relação ao catalisador de metal de transição usado, por exemplo, para permitir que a reação prossiga eficientemente. Um resultado preferível pode ser obtido na
10 presença de uma base, e a base usada não é especificamente limitada desde que a base seja usada em uma reação de acoplamento similar a esta reação. A base é, de preferência, de 0,1 a 5,0 equivalentes de trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N,N*-dicicloexilmetilamina, ou cloreto de tetrabutilamônio com relação ao composto (10), por exemplo. Em condições
15 de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida.

Preparação de composto de amida (8)

A reação de amidação na Etapa 5-2 varia de acordo com o
20 material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido descrito em muitos documentos para a reação (ver Shin Jikken Kagaku Koza (*New Courses in Experimental Chemistry*), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (*Synthesis and Reaction of Organic Compounds*) [II], editado pela
25 The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p.1136-1162, por exemplo). Exemplos preferíveis do método incluem i) um método de converter um composto (7) a um halogeneto de ácido e reagir o halogeneto de ácido com um composto de amina (16) em condições básicas (ver Shin Jikken Kagaku Koza (*New Courses in Experimental Chemistry*),

vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p.1142-1145, por exemplo); e ii) um método de reagir um composto (7) com um composto de amina (16) usando um agente de condensação (ver "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., setembro de 1990, p.27-52, por exemplo).

Exemplos preferíveis da reação de converter um composto (7) a um halogeneto de ácido no método i) incluem um método de agitar um composto (7) em um solvente na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de um agente halogenador com relação ao composto (7). O agente halogenador usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Exemplos preferíveis do agente halogenador incluem cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo, e cloreto de oxalila. O solvente usado não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem cloreto de metileno, clorofórmio, e tolueno. A reação pode prosseguir eficientemente quando de 0,1 a 1,0 equivalente de uma base orgânica, como piridina, dimetilformamida, ou análogos é adicionada vantajosamente com relação ao composto (7). A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da subsequente reação de acoplamento

incluem um método de agitar o halogeneto de ácido e de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de amina (16) com relação ao halogeneto de ácido em um solvente na presença de 1,0 a 100,0 equivalentes de uma base com relação ao halogeneto de ácido. A base usada varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Exemplos preferíveis da base incluem piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, lutidina, quinolina, e isoquinolina. O solvente usado não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem cloreto de metileno, clorofórmio, tolueno, tetraidrofurano, e 1,4-dioxano. É possível usar uma base como um solvente. Alternativamente, é possível usar um sistema de separação de duas camadas consistindo de uma base que é uma solução de álcali, de preferência, um hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio solução, por exemplo, e um solvente halogenado, como cloreto de metileno ou 1,2-dicloroetano. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis do método ii) incluem um método de agitar em um solvente um composto (7) e de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de amina (16) com relação ao composto (7) na presença de 1,0 a 5,0 equivalentes de um agente de condensação com relação ao composto (7). O agente de condensação usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Exemplos preferíveis do agente de condensação

incluem 1,3-dicicloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio, cianofosfato de dietila, e cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. De preferência, de 1,0 a 2,0 equivalentes de N-
5 hidroxisuccinimida ou N-hidroxibenzotriazol podem ser adicionados com relação ao composto (7) para deixar a reação prosseguir eficientemente, por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente do ponto de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o agente de condensação usado, e
10 não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes halogenados, como cloreto de metileno e 1,2-dicloroetano, e solventes polares, como tetraidrofurano e N,N-dimetilformamida. A temperatura de
15 reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma
20 técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Preparação de composto de amina (16)

O composto de amina (16) é comercialmente obténível ou
25 pode ser preparado por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver Tetrahedron Letters, 1998, vol.39, p.5421, por exemplo).

Preparação de composto (7)

O composto (7) pode ser preparado i) de um composto de aldeído (1) de acordo com a Etapa 5-1, ou ii) por derivação de um composto

(9), sendo que L₁₀ representa um grupo éster, de um composto de aldeído (1) de acordo com a Etapa 5-4 e, então, submeter o composto (9) à Etapa 5-5.

Conversão de composto de aldeído (1) a composto (7)

Etapa 5-1 consiste de um primeiro estágio de derivar um composto de cinamato de um composto de aldeído (1) e um segundo estágio subsequente de hidrolisar o grupo éster em um grupo ácido carboxílico. O composto de cinamato pode ser preparado a partir de um composto de aldeído (1) e qualquer um dos vários reagentes de Horner-Emmons por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver W.S. Wadsworth, Jr., Organic Reactions, 1997, vol.25, p.73, por exemplo). De preferência, por exemplo, o composto (7) pode ser obtido com alto rendimento por meio do uso de um composto de aldeído (1), de preferência, 1,0 a 2,0 equivalentes do reagente de Horner-Emmons, por exemplo, e, de preferência, 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo. O reagente de Horner-Emmons pode ser preparado por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte. Por exemplo, o reagente de Horner-Emmons pode ser preparado por meio de alquilação de ácido trialquilfosfonoacético comercialmente obtenível (ver Synthetic Communication, 1991, vol.22, p.2391, por exemplo), reação de Arbuzov usando um alquilfosfinito de derivado de ácido α -halogenoacético (ver Chemical Review, 1981, vol.81, p.415, por exemplo), ou reação de Becker usando um fosfinito de metal (ver Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180, por exemplo). Exemplos preferíveis do solvente usado incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio;

carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização. É possível usar um método de desproteção conhecido por uma pessoa versada na arte para reação de hidrólise para se obter um composto (7) a partir do composto de cinamato como um material de partida (ver T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, p.154-186).

Conversão de composto (9) a composto (7)

O composto (7) pode ser preparado por meio de acoplamento de um composto (9) como um material de partida com um composto de alqueno correspondente de acordo com a Etapa 5-5. Especificamente, é possível usar um método conhecido por uma pessoa versada na arte para a reação de acoplamento na Etapa 5-5. Exemplos preferíveis do método incluem reação de Heck (ver R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345, por exemplo), reação de Suzuki (ver A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457, por exemplo), e reação de acoplamento de Stille (ver J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508, por exemplo).

Na reação de Heck, um halogeneto ou um composto de triflato (9), por exemplo, é acoplado, de preferência, com, de preferência, de 1,0 a 5,0

equivalentes de um composto de alqueno com relação ao composto (9), por exemplo, na presença, de preferência, de 0,01 a 0,2 equivalente de um catalisador de metal de transição com relação ao composto (9), por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente do ponto

5 de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o catalisador de metal de transição usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem acetonitrilo,

10 tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, e N,N-dimetilformamida. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação de acoplamento, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 150°C, por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, em uma atmosfera de gás inerte, e, mais

15 preferivelmente, em uma atmosfera de nitrogênio ou argônio. O catalisador de metal de transição é, de preferência, um complexo de paládio, por exemplo, e, mais preferivelmente, um complexo de paládio conhecido, como acetato de paládio (II), diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0), ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio

20 (0). Adicionalmente, um ligante de fósforo (de preferência, trifenilfosfino, tri-o-tolilfosfino, tri-t-butilfosfino, ou 2-(di-t-butilfosfino)bifenila, por exemplo) pode ser adicionado vantajosamente para deixar a reação prosseguir eficientemente. Um resultado preferível pode ser obtido na presença de uma base, e a base usada não é especificamente limitada desde que a base seja

25 usada em uma reação de acoplamento similar a esta reação. Exemplos preferíveis da base incluem trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-dicicloexilmetilamina, e cloreto de tetrabutilamônio. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma

técnica cromatográfica conhecida.

Na reação de Suzuki, um halogeneto ou um composto de triflato (9), por exemplo, é acoplado, de preferência, com, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de ácido borônico ou um composto de boronato com relação ao composto (9), por exemplo, na presença, de preferência, de 0,01 a 0,5 equivalente de um catalisador de metal de transição com relação ao composto (9), por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente do ponto de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o catalisador de metal de transição usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem acetonitrilo, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, água, e um solvente misto dos mesmos. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação de acoplamento, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 200°C, por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, em uma atmosfera de gás inerte, e, mais preferivelmente, em uma atmosfera de nitrogênio ou argônio.

O catalisador de metal de transição é, de preferência, um complexo de paládio conhecido, e, mais preferivelmente, um complexo de paládio conhecido, como acetato de paládio (II), diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0), ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0). Adicionalmente, um ligante de fósforo (de preferência, trifenilfosfino, tri-o-tolilfosfino, tricicloexilfosfino, ou tri-t-butilfosfino, por exemplo) pode ser adicionado vantajosamente para deixar a reação prosseguir eficientemente. Um sal de amônio quaternário, de preferência, cloreto de tetrabutilamônio ou brometo de tetrabutilamônio, por exemplo, também pode ser adicionado vantajosamente para deixar a reação prosseguir eficientemente. Nesta reação,

- um resultado preferível pode ser obtido na presença de uma base. A base usada neste momento varia de acordo com o material de partida e o solvente usado, e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de sódio, hidróxido de bário, fluoreto de potássio, fluoreto de cério, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, e fosfato de potássio. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida.
- 10 Na reação de acoplamento de Stille, um halogeneto ou um composto de triflato (9) é acoplado com, de preferência, de 1,0 a 10,0 equivalentes de um composto de trialkil estanho com relação ao composto (9), por exemplo, na presença, de preferência, de 0,01 a 0,2 equivalente de um catalisador de metal de transição com relação ao composto (9), por exemplo.
- 15 Adicionalmente, é possível adicionar, de preferência, de 0,1 a 5,0 equivalentes de halogeneto de cobre (I) e/ou cloreto de lítio com relação ao composto (9), por exemplo, para deixar a reação prosseguir eficientemente. Exemplos preferíveis do solvente usado nesta reação incluem tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, e
- 20 sulfóxido de dimetila. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação de acoplamento, e é, de preferência, da temperatura ambiente a 100°C, por exemplo. O catalisador de metal de transição usado é um complexo de paládio, de preferência, um complexo de paládio conhecido, como acetato de paládio (II),
- 25 diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), por exemplo, e, mais preferivelmente, tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0), por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, em uma atmosfera de gás inerte, e, mais preferivelmente, em uma atmosfera de nitrogênio ou

argônio. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida.

Conversão de composto (1) a composto (9)

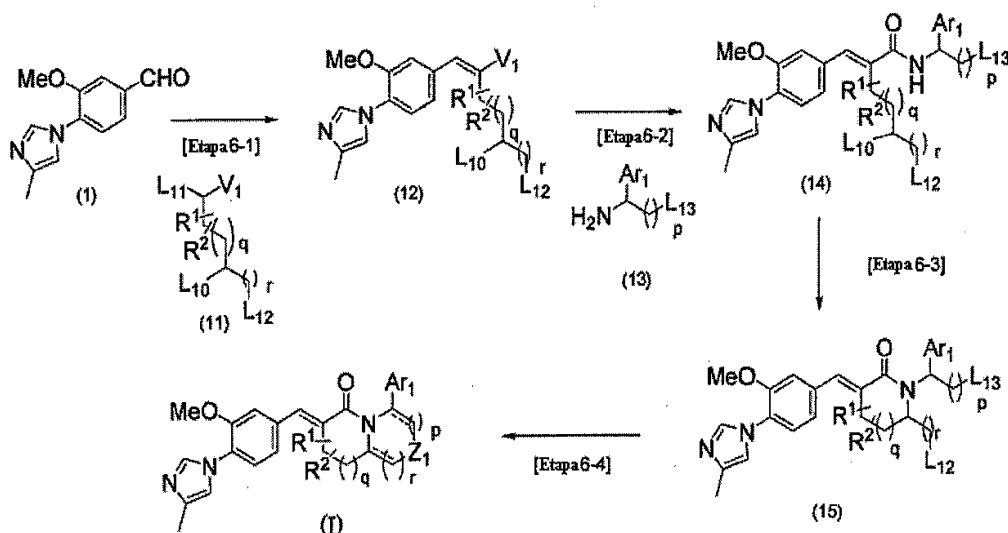
- 5 O composto (9) pode ser preparado reagindo-se o composto (1) como um material de partida com ácido fosfonoacético halogenado em reação de Horner-Emmons de acordo com a Etapa 5-4 (ver Organic Letter, 2000, vol.2, p.1975, por exemplo).

Conversão de composto (9) a composto (10)

- 10 O composto (10) pode ser preparado a partir do composto (9) como um material de partida de acordo com a Etapa 5-6. Etapa 5-6 e preparação do composto de amina usada são iguais à Etapa 5-2 acima.

Método de Preparação Geral 4

- Método de Preparação Geral 4 usado tipicamente para o
15 composto da fórmula geral (I) da presente invenção serão descritos abaixo.
[Fórmula 12]



- Na fórmula, --- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , e r são como definido acima; L_{10} representa um átomo de halogênio, como um átomo de cloro ou átomo de bromo, ou um
20 grupo sulfonato, como um grupo mesila ou grupo tosila; L_{11} representa um

grupo fosfito, como a grupo dietilfosfonila; L_{12} e L_{13} , cada um, representam um grupo hidroxila, um grupo hidroxila apresentando um grupo protetor, um grupo amino, ou um grupo amino apresentando um grupo protetor; e V_1 representa um grupo éster, como um grupo metil éster ou grupo etil éster, ou
5 um grupo ácido carboxílico.

O Método de Preparação Geral 4 acima é um exemplo de um método para preparar o composto da fórmula geral (I) compreendendo derivar um composto (12) de um composto de aldeído (1) e um reagente de Horner-Emmons (11) de acordo com a Etapa 6-1, submeter o composto (12) a reação
10 de amidação de acordo com a Etapa 6-2, formar um anel de lactama de acordo com a Etapa 6-3, e, finalmente, submeter o composto de lactama (15) a segunda reação de ciclização na Etapa 6-4.

Preparação de composto de fórmula geral (I)

O composto da fórmula geral (I) pode ser preparado de um
15 composto de lactama (15) de acordo com a Etapa 6-4. Etapa 6-4 consiste de reação de desproteção de grupos álcool ou grupos amina em L_{12} e L_{13} de um composto (15) e subsequente reação de ciclização. é possível usar uma reação de desproteção descrita em muitos documentos conhecidos (ver T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981). A
20 reação de ciclização varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido por uma pessoa versada na arte para a reação. Exemplos preferíveis do método incluem i) um método de formar um éter cíclico a partir de um diol (ver Journal of Fluorine
25 Chemistry, 1997, vol.2, p.119, ou Scientia Pharmaceutica, 1996, vol.64, p.3, por exemplo); e ii) um método de formar uma amina cíclica de um aminoálcool (ver Petrochemia, 1990, vol.30, p.56; WO 2003/076386; ou Tetrahedron Letters, 1982, vol.23, p.229, por exemplo). Mais preferivelmente, por exemplo, o composto da fórmula geral (I) pode ser obtido com alto

rendimento por meio de aquecimento do composto desprotegido em um solvente ou sem um solvente na presença de 0,1 a 10 equivalentes de um ácido orgânico, como ácido p-toluenossulfônico ou ácido canforsulfônico ou um ácido inorgânico, como ácido sulfúrico ou ácido clorídrico com relação ao

5 composto desprotegido, ou por meio de aquecimento do composto desprotegido na presença de 0,1 a 1,0 equivalente de um metal orgânico, como tetraquistrifenilfosfino paládio ou tris(trifenilfosfino)rutênio com relação ao composto desprotegido. O solvente usado nesta etapa varia de acordo com o material de partida e o reagente usado, e não é especificamente limitado

10 desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem cloreto de metileno, clorofórmio, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetila, tolueno, tetraidrofurano, dimetilformamida, etanol, metanol, água, e um solvente misto dos mesmos. A

15 temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma

20 técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Preparação de composto de lactama (15)

O composto de lactama (15) pode ser preparado de um

25 composto cinamida (14) como um material de partida por meio de reação de ciclização que envolve saída de L_{10} do composto cinamida (14) de acordo com a Etapa 6-3. Especificamente, por exemplo, o composto desejado de lactama (15) pode ser obtido com alto rendimento por meio de tratamento de um composto (14) com de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao

composto (14), por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente do ponto de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C , por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização.

Preparação de composto de cinamida (14)

O composto de cinamida (14) pode ser preparado de um composto (12) e, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de

amina (13) com relação ao composto (12), por exemplo, de acordo com reação de amidação na Etapa 6-2. A reação de amidação varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada desde que as condições sejam similares àquelas nesta reação. É possível usar um método conhecido descrito em muitos documentos para a reação (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p.1136-1162, por exemplo). Exemplos preferíveis do método incluem i) um método de converter um composto (12) a um halogeneto de ácido e reagir o halogeneto de ácido com um composto de amina (13) em condições básicas (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p.1142-1145, por exemplo); e ii) um método de reagir um composto (12) com um composto de amina (13) usando uma condensação (ver "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introdução a experimentos de química orgânica) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., setembro de 1990, p.27-52, por exemplo).

Exemplos preferíveis da reação de converter um composto (12) a um halogeneto de ácido no método i) incluem um método de agitar um composto (12) em um solvente na presença de 1,0 a 10,0 equivalentes de um agente halogenador com relação ao composto (12). O agente halogenador usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis do agente halogenador incluem cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo, e cloreto de oxalila. O solvente usado não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem cloreto de metileno, clorofórmio, e

tolueno. A reação pode prosseguir eficientemente quando de 0,1 a 1,0 equivalente de uma base orgânica, como piridina, dimetilformamida, ou análogos é adicionado vantajosamente com relação ao composto (12). A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis da subsequente reação de acoplamento incluem um método de agitar em um solvente o halogeneto de ácido e de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de amina (13) com relação ao halogeneto de ácido na presença de 1,0 a 100,0 equivalentes de uma base com relação ao halogeneto de ácido. A base usada varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Exemplos preferíveis da base incluem piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, lutidina, quinolina, e isoquinolina. O solvente usado não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente incluem cloreto de metileno, clorofórmio, tolueno, tetraidrofurano, e 1,4-dioxano. É possível usar uma base como um solvente. Alternativamente, é possível usar um sistema de separação de duas camadas consistindo de uma base que é uma solução de álcali, de preferência, a hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio solução, por exemplo, e a solvente halogenado, como cloreto de metileno ou 1,2-dicloroetano. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C,

por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Exemplos preferíveis do método ii) incluem um método de agitar em um solvente um composto (12) e de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto de amina (13) com relação ao composto (12) na presença de 1,0 a 5,0 equivalentes de um agente de condensação com relação ao composto (12). O agente de condensação usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Exemplos preferíveis do agente de condensação incluem 1,3-dicicloexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio, cianofosfato de dietila, e cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. De preferência, é possível usar de 1,0 a 2,0 equivalentes de N-hidroxisuccinimida ou N-hidroxibenzotriazol com relação ao composto (12) para deixar a reação prosseguir eficientemente, por exemplo. Esta reação é realizada, de preferência, na presença de um solvente do ponto de vista da operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o agente de condensação usado, e não é especificamente limitado desde que o solvente não iniba a reação e permita que o material de partida seja dissolvido no mesmo até um determinado grau. Exemplos preferíveis do solvente que pode ser usado incluem solventes halogenados, como cloreto de metileno e 1,2-dicloroetano, e solventes polares, como tetraidrofurano e N,N-dimetilformamida. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, de temperatura gelada até 100°C, por exemplo. Em condições de

reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia e/ou cristalização.

Preparação de composto de amina (13)

O composto de amina (13) é comercialmente obténível ou pode ser preparado por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte. Se não for comercialmente obténível, o composto de amina (13) pode ser preparado convertendo um grupo aldeído correspondente a um grupo vinila e, depois, aminoidroxilar o composto (ver Journal of the American Chemical Society, 2001, vol.123, p.1862, por exemplo).

Preparação de composto (12)

Etapa 6-1 consiste de uma etapa de sintetizar um composto de cinamato por meio de reação de condensação de um composto de aldeído (1) com um reagente de Horner-Emmons (11) e uma etapa subsequente de desproteger um grupo éster em um ácido carboxílico. Especificamente, na reação de Horner-Emmons, o composto de cinamato pode ser preparado a partir de um composto de aldeído (1) como um material de partida por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte (ver Jikken Kagaku Koza (*Courses in Experimental Chemistry*), vol.19, Yuki Gosei (*Organic Synthesis*) [I], editado pela The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p.57-85, por exemplo). De preferência, o composto de cinamato desejado pode ser obtido reagindo-se um composto de aldeído (1) com, de preferência, de 1,0 a 5,0 equivalentes de um reagente de Horner-Emmons (11) com relação ao composto de aldeído (1), por exemplo, na presença de, preferivelmente, de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base com relação ao composto de aldeído (1), por exemplo. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e o reagente usado e não é especificamente

limitado. Exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares, como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éteres, como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não-polares, como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool, como etanol e metanol; água; e solventes mistos dos mesmos. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Exemplos preferíveis da base incluem hidróxido de metal alcalinos, como hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino, como carbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois, como metóxido de sódio e t-butóxido de potássio; bases orgânicas, como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos, como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidretos de metal alcalino, como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino, como amida de sódio. A temperatura de reação precisa ser uma temperatura que pode completar a reação sem promover formação de um subproduto indesejável, e é, de preferência, -78 a 150°C, por exemplo. Em condições de reação preferíveis, a reação é completada, de preferência, em de 1 a 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode se monitorado por meio de uma técnica cromatográfica conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por meio de uma técnica conhecida por uma pessoa versada na arte, como uma técnica convencional de cromatografia, extração e/ou cristalização. É possível usar um método de desproteção conhecido por uma pessoa versada na arte para reação de hidrólise para se obter um composto (12) a partir do composto de cinamato como um material de partida (ver T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, p.154-186). De preferência, por exemplo, o composto (12) pode ser obtido com alto rendimento reagindo-se o composto de cinamato, de preferência, em um solvente de álcool, como metanol ou etanol, por exemplo, na presença, preferivelmente, de 1,0 a 50,0 equivalentes de um hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio com relação ao

composto de cinamato, por exemplo.

Preparação de composto (11)

O composto (11) é comercialmente obtenível ou pode ser preparado por meio de um método conhecido por uma pessoa versada na arte, se não for comercialmente obtenível. Por exemplo, o composto (11) pode ser preparado por meio de alquilação de ácido trialkilfosfonoacético comercialmente obtenível (ver Synthetic Communication, 1991, vol.22, p.2391, por exemplo), reação de Arbuzov usando um alkilfosfinito de derivado de ácido α -halogenoacético (ver Chemical Review, 1981, vol.81, p.415, por exemplo), ou reação de Becker usando um fosfinito de metal (ver Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180, por exemplo).

O composto da fórmula geral (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção tem um efeito de reduzir a produção de A β 42. Assim, a presente invenção pode proporcionar particularmente um agente terapêutico ou profilático para uma doença neurodegenerativa causada por A β , como doença de Alzheimer ou síndrome de Down.

Compostos incluídos na presente invenção apresentam excelente utilidade farmacêutica, por exemplo, atividade *in vitro*, atividade *in vivo*, solubilidade, estabilidade, farmacocinética, e redução da toxicidade.

O agente terapêutico ou profilático da presente invenção pode ser preparado por meio de um método convencional. Exemplos preferíveis da forma de dosagem incluem tabletes, pós, grânulos finos, grânulos, tabletes revestidos, cápsulas, xaropes, pastilhas, inalantes, supositórios, injeções, unguentos, soluções oftálmicas, unguentos oftálmicos, gotas nasais, gotas para o ouvido, cataplasmas, e loções. O agente terapêutico ou profilático pode ser preparado por meio do uso de ingredientes usados tipicamente, como um excipiente, um aglutinante, um lubrificante, um corante, e um correativo, e

ingredientes usados onde necessário, como um estabilizador, um emulsificante, um absorvente, um tensoativo, um ajustador de pH, um conservante, e um antioxidante, e pode ser preparado por meio de combinação de ingredientes geralmente usados como materiais para uma preparação

5 farmacêutica. Exemplos de referidos ingredientes incluem óleos animais e vegetais, como óleo de soja, sebo de carne, e glicerídeo sintético; hidrocarbonetos, como parafina líquida, esqualano, e parafina sólida; óleos de éster, como miristato de octildodecila e miristato de isopropila; álcoois superiores, como álcool de cetoestearila e álcool de beenila; uma resina de

10 silicone; óleo de silicone; tensoativos, como éster de ácido graxo de polioxietileno, éster de ácido graxo de sorbitol, éster de ácido graxo de glicerina, éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitol, óleo de mamona hidrogenado polioxietileno, e um copolímero de blocos de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solúveis em água, como hidroxietilcelulose,

15 ácido poliacrílico, um polímero de carboxivinila, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, e metilcelulose; álcoois inferiores, como etanol e isopropanol; álcoois poliídricos, como glicerina, propileno glicol, dipropileno glicol, e sorbitol; açúcares, como glucose e sacarose; pós inorgânicos, como anidrido silícico, silicato de alumínio magnésio, e silicato de alumínio; e água

20 purificada. Exemplos do excipiente usado incluem lactose, amido de milho, sacarose, glucose, manitol, sorbitol, celulose cristalina, e dióxido de silício. Exemplos do aglutinante usado incluem álcool de polivinila, éter de polivinila, metilcelulose, etilcelulose, goma arábica, tragacanto, gelatina, *shellac* [laca natural], hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose,

25 polivinilpirrolidona, um copolímeros de blocos de polipropileno glicol-polioxietileno, e meglumina. Exemplos do desintegrador usado incluem amido, agar, pó de gelatina, celulose cristalina, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectina, e carboximetilcelulose cálcio. Exemplos do lubrificante usado incluem

estearato de magnésio, talco, polietileno glicol, sílica, e óleo vegetal hidrogenado. Exemplos do corante usado incluem aqueles cuja adição é permitida em farmacêuticos. Exemplos do corretivo usado incluem pó de cacau, mentol, empasma, óleo de menta, borneol, e pó de cinamomo.

- 5 Por exemplo, uma preparação oral é preparada adicionando-se um composto de ingrediente ativo ou um sal do mesmo ou um hidrato do composto ou sal, um excipiente, e, onde necessário, um ligante, um desintegrante, um lubrificante, um corante, e um corretivo, por exemplo, e, depois, formar a mistura em pó, grânulos finos, grânulos, grânulos, tabletes,
- 10 tabletes revestidos, ou cápsulas, por exemplo, por meio de um método convencional. É óbvio que tabletes ou grânulos podem ser usados com vantagem, por exemplo, revestidos com açúcar, onde necessário. Um xarope ou uma preparação injetável é preparada adicionando-se um ajustador de pH, um solubilizador, e um agente isotonzador, por exemplo, e um auxiliar de
- 15 solubilização, um estabilizante, e análogos onde necessário, por meio de um método convencional. É possível preparar uma preparação externa por meio de qualquer método convencional sem limitações específicas. Como um material de base, é possível usar qualquer um dos vários materiais usados para um farmacêutico, uma quase-droga, um cosmético, ou análogos. Exemplos do
- 20 material de base incluem materiais, como óleos animais e vegetais, óleos minerais, óleos de éster, ceras, álcoois superiores, ácidos graxos, óleos de silicone, tensoativos, fosfolipídeos, álcoois, álcoois poliídricos, polímeros solúveis em água, minerais argilosos, e água purificada. Um ajustador de pH, um antioxidante, um quelante, um conservante e fungicida, um corante, um
- 25 aroma, ou análogos pode ser adicionado, onde necessário. Adicionalmente, um ingrediente apresentando um efeito indutor de diferenciação, como um acentuador de fluxo de sanguíneo, um bactericida, um antiflogístico, um ativador de células, vitamina, aminoácido, um umectante, ou um agente queratolítico pode ser adicionado onde necessário. A dose do agente

terapêutico ou profilático da presente invenção varia de acordo com o grau de sintomas, idade, sexo, peso corporal, modo de administração, tipo de sal, e tipo específico de doença, por exemplo. Tipicamente, o composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo é administrado oralmente a um adulto a de 30 µg a 10 g, de preferência, de 100 µg a 5 g, e, mais preferivelmente, de 100 µg a 1 g por dia, ou é administrado a um adulto por meio de injeção a cerca de 30 µg a 1 g, de preferência, de 100 µg a 500 mg, e, mais preferivelmente, de 100 µg a 30 mg por dia, em uma dose simples ou em doses múltiplas, respectivamente.

10 Melhor concretização para realizar a invenção

A presente invenção será descrita agora detalhadamente com referência a exemplos e exemplos de teste. No entanto, os exemplos e exemplos de teste só são oferecidos para fins de ilustração. O agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por Aβ de acordo com a presente invenção não é limitada aos exemplos específicos a seguir, em cada caso. Uma pessoa versada na arte pode implementar totalmente a presente invenção realizando diversas modificações não são nos exemplos e exemplos de teste a seguir, mas também nas reivindicações da presente descrição, e referidas modificações encontram-se no escopo das resistências da presente descrição.

As abreviaturas a seguir são usadas nos exemplos a seguir.

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetraidrofurano

LAH: hidreto de lítio alumínio

25 EDC: cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

IPEA: diisopropiletilamina

TEA: trietilamina

DPPA: difenilfosforilazida

CDI: N,N'-carbonildiimidazola

TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio

PYBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

5 iloxitris(pirrolidino)fosfônio

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4.0]undec-7-ene

DAST: trifluoreto de dietilamino-enxofre

DMSO: sulfóxido de dimetila

DIBAL-H: hidreto de diisobutilalumínio

10 reagente de Dess-Martin: periodinano de Dess-Martin

DME: 1,2-dimetoxietano

TBSCl: cloreto de t-butildimetilsilila

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrila)

15 NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

LDA: diisopropilamida de lítio

TBSOTf: trifluorometanossulfonato de t-butildimetilsilila

BOPCl: cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico

catalisador de Grubbs de 2ª geração: dicloridrato de

20 tricicloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-ilideno][benzilideno]rutênio (IV)

TMED: N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina

TMSI: iodotrimetilsilano

mCPBA: ácido m-cloroperbenzóico

25 #466

Cromatografia foi realizada usando-se BW-300 fabricado pela Fuji Silysia Chemical Ltd. como um veículo, exceto se especificado de outra forma.

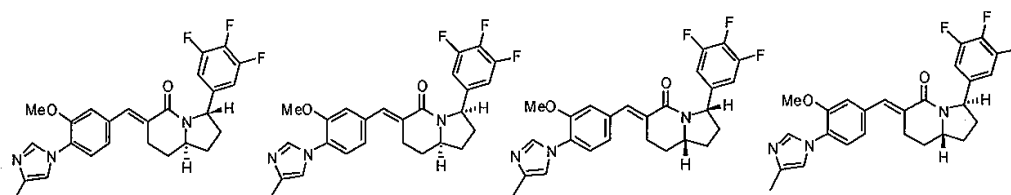
LC-MS: cromatografia líquida de alto desempenho para

isolamento preparativo de um composto-alvo usando-se espectroscopia de massa. Como um solvente de eluição, usou-se um sistema de gradiente linear de 10% a 99% de água contendo 0,1% de ácido trifluoroacético e acetonitrilo contendo 0,1% de ácido trifluoroacético.

5 Exemplos 1, 2, 3, e 4

Síntese de (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona, (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona, (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona, e (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona

[Fórmula 13]



Síntese de 3-metóxi-4-nitrobenzoato de metila

15 Adicionou-se iodeto de metila (463 g) por gotejamento a uma mistura de ácido 3-hidróxi-4-nitrobenzóico (199 g) com carbonato de potássio (450 g) em DMF (1 l) à temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e, então, adicionou-se iodeto de metila (230 g) à solução de reação. A solução de reação foi agitada

20 adicionalmente à temperatura ambiente durante seis horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração. O sólido resultante foi secado a 50°C de um dia para o outro para se obter 178 g do composto titular. Os valores de propriedade corresponderam aos valores reportados (CAS #5081-37-8).

25 Síntese de 4-amino-3-metoxibenzoato de metila

10% de paládio-carbono (contendo 50% de água, 15 g) foram adicionados a uma solução de 3-metóxi-4-nitrobenzoato de metila (150 g) em metanol (600 ml) e THF (300 ml), e a solução de reação foi agitada a uma pressão de hidrogênio de 0,9 MPa a 50°C a 64°C durante 6,5 horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, depois, filtrada através de celite. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida dando 134 g do composto titular. Os valores de propriedade corresponderam aos valores reportados (CAS #41608-64-4).

Síntese de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metila

10 Adicionou-se anidrido acético (268 ml) por gotejamento a ácido fórmico (401 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. Uma solução de 4-amino-3-metoxibenzoato de metila (134 g) em THF (600 ml) foi adicionada por gotejamento à solução de reação à temperatura ambiente, e a solução de
15 reação foi agitada durante uma hora. Adicionou-se 3,8 l de água gelada à solução de reação, e o sólido precipitado foi filtrado e lavado adicionalmente com água (2 l). O sólido resultante foi secado a 50°C de um dia para o outro dando 111 g do composto titular. Os valores de propriedade corresponderam aos valores reportados (CAS #700834-18-0).

20 Síntese de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metila

Cloroacetona (84,5 ml) foi adicionada por gotejamento a uma mistura de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metila (111 g), carbonato de céσιο (346 g), e iodeto de potássio (8,78 g) em DMF (497 ml) à temperatura
25 ambiente, e a solução de reação foi agitada durante três horas. Carbonato de céσιο (173 g) e cloroacetona (42,0 ml) foram adicionados à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se água gelada e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. Acetato de etila foi adicionado à camada aquosa, e a camada

orgânica foi separada. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura nesta ordem. As camadas orgânicas resultantes foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com tolueno, e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se t-butil metil éter e heptano ao resíduo resultante, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração e lavado com uma solução de 50% de t-butil metil éter em heptano. O sólido resultante foi secado ao ar de um dia para o outro dando 118 g do composto titular.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

10 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).

Síntese de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metila

Uma solução de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metila (118 g) e acetato de amônio (172 g) em ácido acético (255 ml) foi aquecida e agitada a 140°C durante uma hora. Após o completamento da reação, a solução de reação foi neutralizada com amônia aquosa sob resfriamento com gelo. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, depois, filtrada em um leito de sílica-gel, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se t-butil metil éter e heptano ao resíduo, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração e lavado com uma solução de 50% de t-butil metil éter em heptano. O sólido resultante foi secado ao ar de um dia para o outro dando 68,4 g do composto titular. Adicionalmente, o licor-mãe de cristalização foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 22,3 g do composto titular.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído

Uma solução de pirrolidina (18 ml) em THF (45 ml) foi
5 adicionada por gotejamento a uma solução de bis(2-metoxietóxi)alumínio
hidreto de sódio (65% solução em tolueno, 56 ml) em THF (60 ml) a -5°C ou
menos ao longo de 15 minutos. A solução de reação foi agitada à temperatura
ambiente durante uma hora. Em seguida, uma suspensão de t-butóxido (2,10
g) em THF (15 ml) foi adicionada por gotejamento à solução de reação à
10 temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 15 minutos. A
solução de reação acima foi adicionada por gotejamento a uma solução de 3-
metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metila (20 g) em THF (50
ml) sob resfriamento com gelo ao longo de 30 minutos. A solução de reação
foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, e então adicionou-se
15 uma solução de hidróxido de sódio 5 N (150 ml) por gotejamento à solução de
reação. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada
orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com uma solução
saturada de cloreto de amônio e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi
secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada em um leito de sílica-gel, e
20 então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído
com acetato de etila, e o sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração.
O sólido resultante foi secado ao ar de um dia para o outro dando 7,10 g do
composto titular. Adicionalmente, o licor-mãe de cristalização foi
concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de
25 cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de
heptano-etila acetato-2-propanol) dando 2,65 g do composto titular.

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).

Síntese de (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona, (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona, (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona, e (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona

LDA (solução 1,5 M em cicloexano, 0,14 ml) foi adicionado a uma solução de 3-(3,4,5-trifluorofenil)-9-hexaidroindolizin-5-ona (36 mg) sintetizada de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886 em THF (2 ml) a -78°C , e a solução de reação foi agitada a -78°C durante uma hora. Uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (36 mg) em THF (1 ml) foi adicionada à solução de reação a -78°C . A solução de reação foi agitada a -78°C durante uma hora, e então adicionou-se ácido clorídrico aquoso 2 N e um solução mista de tolueno-THF (2:1) à solução de reação. A solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida dando 67 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Adicionou-se cloreto de tionila (0,02 ml) a uma solução do resultante produto de adição química de aldol bruto (67 mg) em DME (3 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 2 N e uma solução mista de tolueno-THF (2:1) à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se metóxido de sódio (solução 5,2 M em metanol, 0,04 ml) a uma solução do resíduo resultante em THF (3 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora.

Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila) dando uma mistura de isômeros do composto titular. A mistura de isômeros foi separada por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6 minutos (3,8 mg; >99% ee), o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7 minutos (2,0 mg; >99% ee), o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9 minutos (2,1 mg; >99% ee), e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11 minutos (3,8 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6 minutos (Exemplo 1) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) 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=8,0Hz,1H),
6,88(dd,J=8,0,6,0Hz,2H),6,93(s,1H),7,01(brs,1H),
7,04(brd,J=8,0Hz,1H),7,25(d,J=8,0Hz,1H),7,72(d,J=2,4Hz,1H),7,81(s,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7 minutos (Exemplo 2) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):
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=16,8Hz,1H),3,76-3,85(m,1H),
3,86(s,3H),5,10(d,J=8,8Hz,1H),6,79(dd,J=8,4,6,4Hz,2H),

6,95(s,1H),7,05(brs,1H),7,08(brd,J=8,0Hz,1H),
7,26(d,J=8,0Hz,1H),7,74(brs,1H),7,85(s,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9 minutos (Exemplo 3) são como a
5 seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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=16,8Hz,1H),3,76-3,85(m,1H),
3,86(s,3H),5,10(d,J=8,8Hz,1H),6,79(dd,J=8,4,6,4Hz,2H),
10 6,95(s,1H),7,05(brs,1H),7,08(brd,J=8,0Hz,1H),
7,26(d,J=8,0Hz,1H),7,74(brs,1H),7,85(s,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11 minutos (Exemplo 4) são como a
seguir.

15 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: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=8,0Hz,1H),6,88(dd,J=8,0,6,0Hz,2H),6,93(s,1H),
7,01(brs,1H),7,04(brd,J=8,0Hz,1H),7,25(d,J=8,0Hz,1H),
20 7,72(d,J=2,4Hz,1H),7,81(s,1H).

(E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona também foi sintetizada separadamente por meio do método a seguir.

25 Síntese de (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS No. 128811-48-3; 4,1 g) em THF (100 ml), adicionou-se brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,35 M em éter de dietila; 55 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de 20 minutos, e a

solução de reação foi agitada a -40°C durante cinco horas. Adicionou-se cloreto de amônio aquoso saturado e acetato de etila à solução. A solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano $\rightarrow$ heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 4,8 g de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoato de etila. Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30 ml) foi adicionada a uma solução do resultando (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoato de etila em acetato de etila (30 ml), e a solução foi agitada durante 16 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio de sódio saturado água ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se 10% de paládio-carbono (100 mg) a uma solução do resíduo em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atmosfera durante seis horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 2,91 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,31(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,57-1,70(m, 1H), 2,04-2,22(m, 3H),

3,93(dd, $J=8,0,5,2\text{Hz}$, 1H), 4,17-4,27(m, 3H)

7,13(dd, $J=8,8,6,4\text{Hz}$, 2H).

Síntese de [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol

Adicionou-se LAH (483 mg) a uma solução de (2R,5S)-5-

(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila (2,91 g) em THF (50 ml) a -15°C ao longo de uma hora. A solução de reação foi agitada a -15°C durante 19 horas. Adicionou-se sequencialmente água (0,5 ml), uma solução de hidróxido de sódio 5 N (0,5 ml), e água (1,5 ml) à solução de reação, e a
 5 mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 2,4 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 232 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

10

RMN ^1H (CDCl_3) 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, $J=10,0,5,6\text{Hz}$, 1H),
 3,47-3,55(m, 1H), 3,64(dd, $J=10,0,3,6\text{Hz}$, 1H),
 4,23(t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,02(t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H).

15

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etila

20

Adicionou-se trietilamina (1,95 ml) e BOPCl (2,85 g) a uma solução de [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol (2,17 g) e ácido vinilacético (0,67 ml) em THF (50 ml), e a solução de reação foi agitada
 à temperatura ambiente durante 12 horas. Uma solução mista de tolueno-THF (1:1) e ácido clorídrico aquoso 1 N foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução de hidróxido de sódio 1N, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida.

25

Uma solução de DMSO (1,17 g) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,77 g) em cloreto de metileno (15 ml) a -78°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 20 minutos. Uma solução do resíduo acima em diclorometano (10 ml) foi adicionado por gotejamento à solução de reação a –

78°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 70 minutos. Adicionou-se à solução, por gotejamento, trietilamina (6,5 ml), e a solução de reação foi agitada a -78°C durante uma hora. Adicionou-se à solução de reação uma solução mestra de tolueno-THF (1:1) e uma solução saturada de cloreto de amônio. A mistura foi retornada à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com ácido clorídrico aquoso 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura nesta ordem, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida.

Adicionou-se ácido trietilfosfonoacético (3,7 ml) a uma suspensão de hidreto de sódio (contendo 60% de óleo mineral, 746 mg) em THF (70 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante uma hora. Uma solução do resíduo acima em THF (30 ml) foi adicionada à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 1,33 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z368[M⁺+H].

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

Uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etila (1,33 g) e catalisador de Grubbs de 2a. geração (153 mg) em cloreto de metileno (60 ml) foi aquecida em refluxo durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,5 ml) à

solução de reação, e a mistura foi agitada durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 680 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Óxido de platina (100 mg) foi adicionado a uma solução de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-5-ona (680 mg) em metanol (20 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 684 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

RMN ^1H (CDCl₃) 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).

Síntese de (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona

Iodotrimetilsilano (0,54 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (684 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,34 ml) em cloreto de metileno (15 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos.

Adicionou-se iodo (967 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se à solução de reação uma solução saturada de tiosulfato de sódio e acetato de etila. A mistura foi retornada à temperatura ambiente, e então a camada orgânica foi separada. A

5 camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Uma solução do resíduo em fosfito de trietila (5 ml) foi agitada a 120°C durante uma hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. A uma solução do resíduo em THF (15 ml) e etanol (3

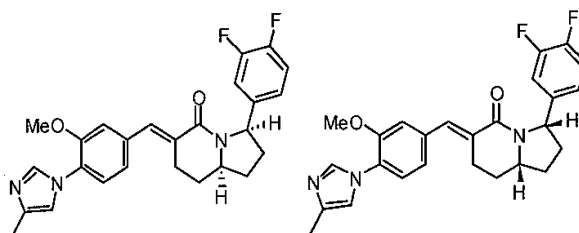
10 ml), adicionou-se 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (549 mg) e monoidrato de hidróxido de lítio (319 mg), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A

15 camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila -> acetato de etila:metanol = 9:1) para se obter 762 mg do composto titular.

Exemplos 5 e 6

20 Síntese de (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona e (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona

[Fórmula 14]



25 LDA (solução 1,5 M em cicloexano, 3,6 ml) foi adicionada a

uma solução de 3-(3,4-difluorofenil)-9-hexaidroindolizin-5-ona (900 mg) sintetizada de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886 em THF (20 ml) a -78°C , e a solução de reação foi agitada a -78°C durante uma hora. Uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (774 mg) em THF (5 ml) adicionada à solução de reação a -78°C . A solução de reação foi agitada a -78°C durante uma hora, e então adicionou-se ácido clorídrico aquoso 2 N e um solução mista de tolueno-THF (2:1) à solução de reação. A solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida dando 1,67 g de um produto de adição química de aldol bruto. Adicionou-se cloreto de tionila (0,52 ml) a uma solução do resultante produto de adição química de aldol bruto (1,67 g) em DME (30 ml) a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Uma solução de hidróxido de sódio 2 N e uma solução mista de tolueno-THF (2:1) foram adicionadas à solução de reação a 0°C , e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se metóxido de sódio (solução 5,2 M em metanol, 1,1 ml) a uma solução do resíduo resultante em THF (30 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila) dando 430 mg de um racemizado do composto titular.

O racemizado (43 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm

× 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção curto (9,6 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção longo (7,3 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção curto (Exemplo 5) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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=9,2Hz,1H), 6,89-
10 6,99(m,3H),7,04(d,J=1,2Hz,1H),
7,07(dd,J=8,0,1,2Hz,1H),7,10(dd,J=10,0,8,0Hz,1H),
7,25(d,J=8,0Hz,1H),7,75(brs,2H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção longo (Exemplo 6) são como a seguir.

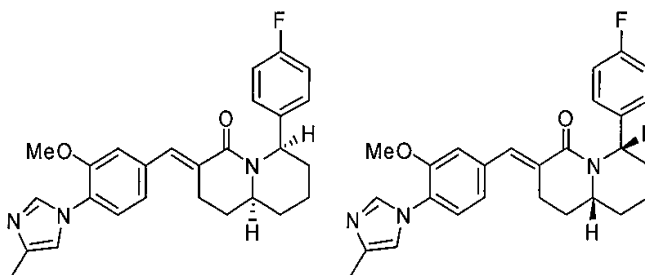
15 RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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=9,2Hz,1H),6,89-
6,99(m,3H),7,04(d,J=1,2Hz,1H),7,07(dd,J=8,0,1,2Hz,1H),
20 7,10(dd,J=10,0,8,0Hz,1H),7,25(d,J=8,0Hz,1H), 7,75(brs,2H).

Exemplos 7 e 8

Síntese de (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 15]



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

2,65 g do composto titular foram obtidos de (4-fluorobenzil)-(4-fluorobenzilideno)amina (3 g) e 6-iodoexa-1,2-dieno (2,97 g) de acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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=6,8Hz,1H),4,63(dt,J=6,8,2,8Hz,2H),5,04(quinteto,J=6,8Hz,1H),6,99(t,J=8,8Hz,2H),
10 7,26(dd,J=8,8,5,6Hz,2H).

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

Adicionou-se ácido acético (0,74 ml) a uma solução de um dímero de cloreto de alilpaládio (472 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,43 g) em THF (200 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Uma solução de 1-(4-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (2,65 g) em THF (50 ml) foi adicionada à solução de reação, que então foi agitada a 70°C durante 1,5 hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se éter de dietila e ácido clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada aquosa foi
20 separada. A camada aquosa resultante foi lavada com éter de dietila, e então adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 5 N à camada aquosa até o pH ajustar-se em 11 ou menos. Adicionou-se clorofórmio à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida dando 2,4 g do

composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 206 [M⁺+H]. RMN ¹H(CDCl₃) 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=11,2,2,8 Hz, 1H), 5,01(brd,
5 J=10,4 Hz, 1H), 5,17(brd, J=16,8 Hz, 1H), 5,88(ddd, J=16,8,
10,4,6,4 Hz, 1H), 6,98(t, J=8,8 Hz, 2H), 7,35(dd, J=8,8,5,6 Hz, 2H).

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

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (2,1 ml) a uma solução
10 de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (934 mg), ácido vinilacético (1,15 ml), e trietilamina (3,82 ml) em DMF (10 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de
15 sódio saturado água, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 744 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20 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=6,4 Hz, 2H), 4,81(d, J=10,4 Hz, 2H), 5,00(d, J=17,2 Hz, 1H), 5,14(d, J=15,6 Hz, 1H), 5,18(d, J=13,2 Hz, 1H), 5,39-5,50(m,1H), 5,58-5,78(m,1H), 5,97-6,09(m,1H), 6,96(t, J=8,8 Hz, 2H), 7,26(dd, J=8,8,5,6 Hz, 2H).

25 Síntese de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (744 mg) e dicloreto de tricloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-

ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (116 mg) em cloreto de metileno (250 ml) foi aquecida em refluxo durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: 5 heptano:acetato de etila = 4:1 -> acetato de etila) dando 550 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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), 10 6,96(t, J=7,2Hz, 2H), 7,16(dd, J=7,2,5,6Hz, 2H).

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se óxido de platina (10 mg) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (550 mg) 15 em metanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 550 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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).

25 Síntese de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

LDA (solução 1,5 M em THF, 0,6 ml) foi adicionado a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (133 mg) em THF (7 ml) a -78°C. A solução de reação foi agitada a -78°C durante uma

hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (116 mg) em THF (3 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a -78°C durante uma hora e 20 minutos, e adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação. A mistura foi retornada à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 249 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Cloreto de tionila (0,08 ml) foi adicionado a uma solução do produto de adição química de aldol bruto (249 mg) em cloreto de metileno (5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi resfriada a 0°C , e adicionou-se clorofórmio e uma solução de hidróxido de sódio 2 N à solução de reação. A solução de reação foi agitada durante 10 minutos, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se metóxido de sódio (solução 5,2 M em metanol, 0,16 ml) a uma solução do resíduo em THF (5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila $\rightarrow$ acetato de etila:metanol = 5:1) para se obter 127 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 446 $[\text{M}^+ + \text{H}]$.RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-
5 metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6S,9aR)-
6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-
il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-
(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima
10 (127 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela
Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o
composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 13 minutos
(49 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de
retenção de 20 minutos (41 mg; >99% ee).

15 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
titular com um tempo de retenção de 13 minutos (Exemplo 7) são como a
seguir.

ESI-MS;m/z446[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-
20 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).

25 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
titular com um tempo de retenção de 20 minutos (Exemplo 8) são como a
seguir.

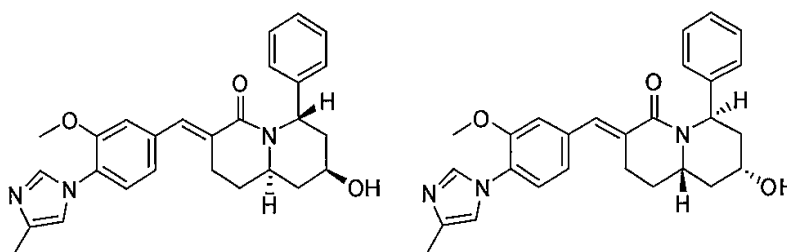
ESI-MS;m/z446[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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),
 5 7,25(d,J=9,6Hz,1H),7,80(brd,J=2,4Hz,1H),7,83(brs,1H).

Exemplos 9 e 10

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona
 10 [Fórmula 16]



Síntese de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-feniloctaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (4S*,9aR*)-4-fenilexaidroquinolizino-2,6-
 15 diona que é um composto conhecido descrito em um documento (CAS No. 149526-09-0, 93,4 mg) em metanol (5,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (21,8 mg) à solução de reação, que então foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada
 20 com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 95,2 mg de um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,75-1,80(\text{m}, 3\text{H}), 1,80-2,00(\text{m}, 2\text{H}), 2,04-2,18(\text{m}, 2\text{H}), 2,45-2,76(\text{m}, 3\text{H}), 3,40-3,42(\text{m}, 1/4\text{H}), 3,89-3,98(\text{m}, 1\text{H}), 4,20-$

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).

Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-feniloctaidroquinolizin-4-ona

- 5 Uma solução de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-feniloctaidroquinolizin-4-ona (96,4 mg) em DMF (5,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se sequencialmente imidazol (80,3 mg), TBSCl (88,9 mg), e DMAP (4,8 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado
- 10 água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 77 mg do composto
- 15 titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

- 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).
- 20

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-fenil-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

- 25 LDA (solução 1,5 M em THF, 185 µl) foi adicionada a uma solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-feniloctaidroquinolizin-4-ona (54 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (30,0 mg) em THF (1,0 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C

durante 1,5 hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 60,8 mg de um composto de álcool. Uma solução do composto de álcool resultante (60,8 mg) em cloreto de metileno (3,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (44,3 µl) e cloreto de metanossulfonila (12,3 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se trietilamina (162 µl) e cloreto de metanossulfonila (61,5 µl) à solução de reação, que então foi agitada de um dia para o outro para completar a reação. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando um composto de mesila. Adicionou-se metóxido de sódio (11,5 mg) a uma solução do composto de mesila resultante em THF (2,0 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas e 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 36,0 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-

5 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (1,0 M solução em THF, 194 µl) a uma
solução de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-fenil-3-[3-
metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona
(36,0 mg) em THF (ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura
10 ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de cloreto de amônio
e adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi
separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada
sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida.
O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel
15 (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato
de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 13,3 mg do composto
titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

1,68-1,92(m,3H),2,08-2,16(m,1H),2,21-2,27(m,1H),
20 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)

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-

25 (4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-
(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-
il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-
metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

obtido acima (12,0 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,1 minutos (3,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 12,7 minutos (4,1 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,1 minutos (Exemplo 9) são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

10 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)

15 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 12,7 minutos (Exemplo 10) são como a seguir.

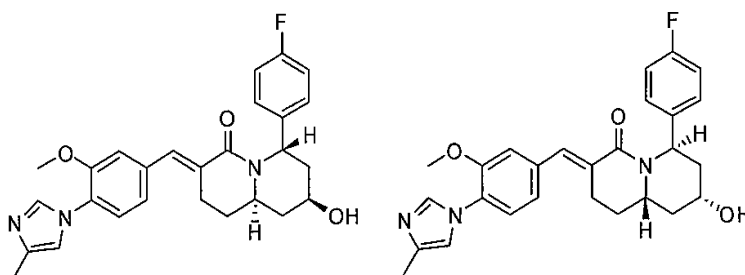
RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

20 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)

Exemplos 11 e 12

25 Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 17]



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

6,66 g do composto titular foram obtidos de 4-metoxipiridina (2,0 ml), brometo de 4-fluorofenilmagnésio (solução 1,0 M em THF, 20,7 ml), e brometo de 4-bromobutirila (2,4 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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-
10 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).

Síntese de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona

Obteve-se 1,05 g do composto titular de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidreto de tributil-estanho (1,87 ml), e AIBN (386 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

20 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).

Síntese de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxiocetaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (790 mg) em metanol (20 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (149 mg) à solução de reação, que então foi agitada durante duas horas e 15 minutos. Adicionou-se
 5 água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 760 mg de um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10 RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):
 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).

15 Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-octaidroquinolizin-4-ona (203 mg) em DMF (5,0 ml) foi resfriada a
 20 0°C. Adicionou-se sequencialmente imidazol (262 mg), TBSCl (291 mg), e DMAP (9,42 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato
 25 de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 183 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e 31,8 mg de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-

butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona.

Os valores de propriedade de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

5 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).

10 Os valores de propriedade de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

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).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

20 LDA (solução 1,5 M em THF, 1,11 ml) foi adicionada a uma solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (298 mg) em THF (5,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (179 mg)
25 em THF (3 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 443 mg de um produto de adição química de aldol

bruto. Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (443 mg) em cloreto de metileno (7 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (416 µl) e cloreto de metanossulfonila (115 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 5,5 horas. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida dando um composto de mesila bruto. Adicionou-se metóxido de sódio (121 mg) e metanol (1,0 ml) a uma solução do composto mesila bruto em THF, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 330 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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), 4,26-4,32(m,1H),6,08-
 6,12(m,1H),7,03-7,18(m,7H), 7,22-7,40(m,2H),7,87(s,1H).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 1,15 ml) a uma solução de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (330 mg) em THF (5,0 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de

cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionadas à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 232 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1,75-1,96(m,3H), 2,07-2,15(m,1H),
 10 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).

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e
 15 (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (232 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H
 20 fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,0 minutos (89 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,7 minutos (89 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
 25 titular com um tempo de retenção de 5,0 minutos (Exemplo 11) são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:
 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,7 minutos (Exemplo 12) são como a seguir.

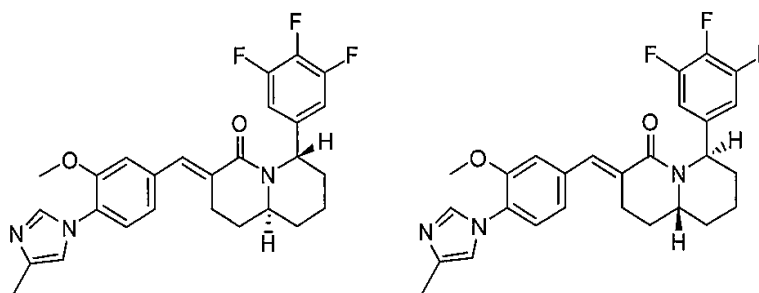
RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: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).

Exemplos 13 e 14

Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 18]



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

1,02 g do composto titular foi obtido de 4-metoxipiridina (1,52 ml), brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,3 M em THF, 50 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (1,74 ml) de acordo com o método descrito em

Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

2,24-2,31(m,2H),2,77-2,88(m,3H),3,06-3,18(m,1H), 3,51-
 5 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).

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

331 mg do composto titular foi obtido de 1-(4-bromobutiril)-2-
 10 (3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidreto de tributil-
 estanho (973 μl), e AIBN (201 mg) de acordo com o método descrito no The
 Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de
 propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizino-4-ona

20 Uma solução de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (331 mg) em metanol (10 ml) foi
 resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (64,1 mg) à solução de
 reação, que então foi agitada durante uma hora. Adicionou-se água e acetato
 25 de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada
 orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de
 magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 340 mg de
 um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são
 como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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,1/2H),5,91(brd,J=6,4Hz,1/2H),6,15(brd, J=4,8Hz,1/2H),6,80-
5 6,94(m,2H).

Síntese de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (161 mg) em cloreto de metileno (5
10 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (450 μl) e cloreto de metanossulfonila (125 μl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 4,5 horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro,
15 e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 203 mg de um composto de mesila bruto. Adicionou-se boroidreto de sódio (204 mg) a uma solução do composto de mesila bruto resultante (203 mg) em NMP (5,0 ml), e a solução de reação foi aquecida a 100°C e agitada durante 2,5 horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se água e
20 acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 79 mg do composto
25 titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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(bris,1H),6,79-
6,83(m,2H).

Síntese de (E)-(6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 372 µl) a uma solução de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (79 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (66,4 mg) em THF (1 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 88 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (88 mg) em cloreto de metileno (3,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (147 µl) e cloreto de metanossulfonila (40,9 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 102 ml) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 72 mg de uma mistura do produto de adição química de aldol bruto com o composto titular. 72 mg da mistura resultante foram re-dissolvidos em cloreto de metileno (3,0 ml), e a solução de reação foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (147 µl) e cloreto de metanossulfonila (61,3 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas e 15 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 102

ml) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 15 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 54,0 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10 RMN ^1H (CDCl_3) 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-
15 7,84(brs,1H),7,83(s,1H).

Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

20 O racemizado (E)-(6S*,9aS*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (54 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano:etanol = 50:50) dando o composto opticamente ativo titular com um
25 tempo de retenção de 6,6 minutos (18,6 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,8 minutos (21,0 mg; >95% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,6 minutos (Exemplo 13) são como a

seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,51-1,80(\text{m}, 5\text{H}), 1,88-2,06(\text{m}, 2\text{H}),$
 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),
 5 7,03-7,05(m,2H),7,26-7,30(m,1H),7,78-7,84(brs,1H), 7,83(s,1H).

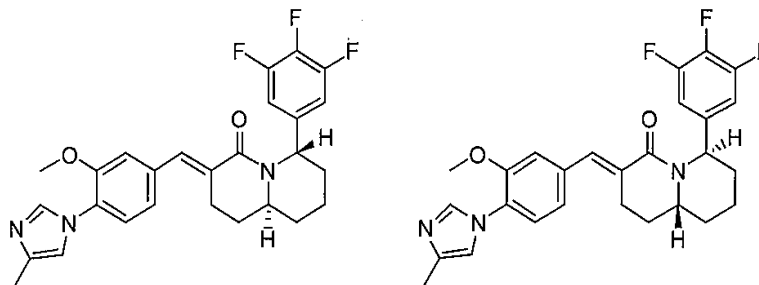
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,8 minutos (Exemplo 14) são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}):$
 10 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).

15 Exemplos 15 e 16

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

20 [Fórmula 19]



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

1,02 g do composto titular foi obtido de 4-metoxipiridina (1,52

ml), brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,3 M em THF, 50 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (1,74 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 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=8,0Hz,1H),5,98(brs,1H), 6,82-
 6,90(m,2H),7,72(brs,1H).

Síntese de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-
 10 trifluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona

331 mg do composto titular foram obtidos de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidreto de tributil-estanho (973 μl), e AIBN (201 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-
 15 4199. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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),
 20 3,52-3,59(m,1H),6,45(brd,J=7,2Hz,1H),6,88-6,92(m,2H).

Síntese de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-
 trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (331 mg) em metanol (10 ml) foi
 25 resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (64,1 mg) à solução de reação, que então foi agitada durante uma hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 340 mg de

um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

1,57-1,64(m,1H),1,70-2,00(m,3H),2,00-2,12(m,1H), 2,20-
 5 2,60(m,5H),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).

Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (171 mg) em DMF (5,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se sequencialmente imidazol (233 mg), TBSCl (258 mg), e DMAP (6,98 mg) à solução de reação, que então foi agitada à
 15 temperatura ambiente durante 4,5 horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de
 20 heptano-acetato de etila) dando 103 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e 60,5 mg de
 (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona.

Os valores de propriedade de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como
 25 a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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)

Os valores de propriedade de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

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).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 332 μl) a uma solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (59,2 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (59,2 mg) em THF (1 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 139 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (139 mg) em cloreto de metileno (3,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (185 μl) e cloreto de metanossulfonila (51,3 μl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 10 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 128 mg) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente

durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de

5 coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 61 mg de uma mistura do produto de adição química de aldol bruto com o composto titular. 61 mg da mistura resultante foram re-dissolvidos em cloreto de metileno (3,0 ml), e a solução de reação foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (147 µl) e

10 cloreto de metanossulfonila (51,3 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas e 15 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 128 mg) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 15 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à

15 solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 44,1

20 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN	¹ H(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),	
25 3,92(s,3H),4,02-4,07(m,1H),4,25-4,29(m,1H), 6,05(brd,J=7,2Hz,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).	

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 144 µl) a uma solução de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (44,1 mg) em THF (1,0 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionadas à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 25,4 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)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).

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (25,4 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,4 minutos (13,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção

de 5,2 minutos (12,1 mg; >97% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,4 minutos (Exemplo 15) são como a seguir.

5 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).

10 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,2 minutos (Exemplo 16) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

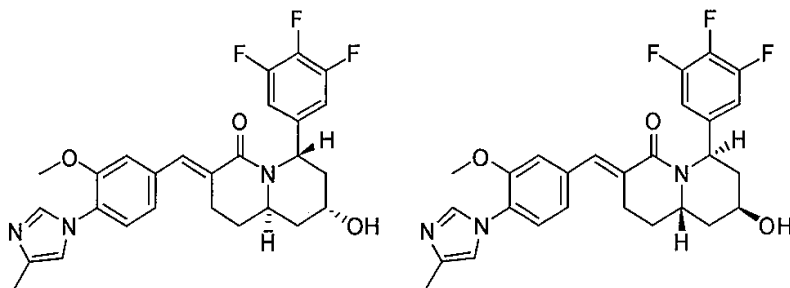
1,67-1,84(m,2H),1,84-1,94(m,1H),2,07-2,20(m,2H), 2,41(s,3H),2,41-2,48(m,1H),2,76-2,86(m,1H), 2,86-2,96(m,1H),3,88(s,3H),3,97-4,05(m,1H), 4,29-4,34(m,1H),5,98-6,04(m,1H),6,94-7,06(m,5H), 7,26-7,30(m,1H),7,78(s,1H),7,81(s,1H).

Exemplos 17 e 18

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-

20 3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

[Fórmula 20]



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

1,02 g do composto titular foi obtido de 4-metoxipiridina (1,52 ml), brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,3 M em THF, 50 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (1,74 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

2,24-2,31(m,2H),2,77-2,88(m,3H),3,06-3,18(m,1H), 3,51-
10 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).

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

331 mg do composto titular foram obtidos de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidreto de tributil-estanho (973 μl), e AIBN (201 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

20 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).

Síntese de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizino-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (331 mg) em metanol (10 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (64,1 mg) à solução de reação, que então foi agitada durante uma hora. Adicionou-se água e acetato

de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 340 mg de um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são

5 como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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,1/2H),5,91(brd,J=6,4Hz,1/2H), 6,15(brd,J=4,8Hz,1/2H),6,80-
10 6,94(m,2H).

Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (171 mg) em DMF (5,0 ml) foi

15 resfriada a 0°C. Adicionou-se seqüencialmente imidazol (233 mg), TBSCl (258 mg), e DMAP (6,98 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 4,5 horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica

20 resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 103 mg de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e 60,5 mg

25 de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona.

Os valores de propriedade de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

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-
5 3,96(m,1H),4,23-4,26(m,1H), 5,99(brd,J=7,2Hz,1H),6,84-6,93(m,2H)

Os valores de propriedade de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

10 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).

15 (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 153 μl) a uma solução de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (47,7 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A
20 solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (24,9 mg) em THF (1 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada
25 orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 27,2 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (27,2 mg) em cloreto de metileno (1,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (48,2 μl) e cloreto de metanossulfonila (13,4 μl) à solução de

reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 50 mg) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a
5 camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila - > sistema de acetato de etila-metanol) dando 21,0 mg do composto titular. Os
10 valores de propriedade do composto são como a seguir.

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-
15 3,90(m,1H), 3,88(s,3H),6,20-6,23(m,1H),6,82-6,90(m,2H), 6,95(bris,1H),7,02-
7,06(m,2H),7,26-7,30(m,1H), 7,81(bris,1H),7,84(s,1H).

Síntese de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

20 Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 68,6 μl) a uma solução de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (21,0 mg) em THF (1,0 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro.
25 Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo:

Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 11,5 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) 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).

10 Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (11,5 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,8 minutos (4,9 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,0 minutos (4,4 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,8 minutos (Exemplo 17) são como a seguir.

25 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),

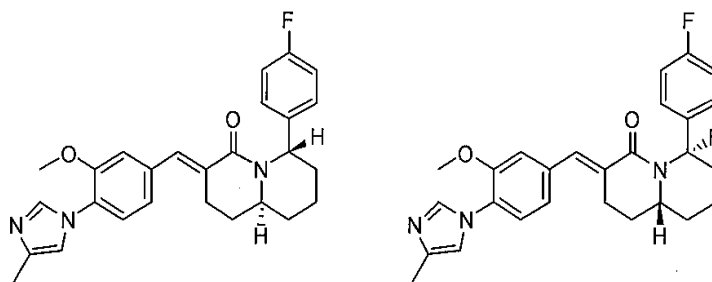
7,83-7,85(m,2H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,0 minutos (Exemplo 18) são como a seguir.

5 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),
 10 7,83-7,85(m,2H).

Exemplos 19 e 20

Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona
 15 [Fórmula 21]



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

6,66 g do composto titular foram obtidos de 4-metoxipiridina
 20 (2,0 ml), brometo de 4-fluorofenilmagnésio (solução 1,0 M em THF, 20,7 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (2,4 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-

5 2,6-diona

1,05 g do composto titular foi obtido de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidreto de tributil-estanho (1,87 ml), e AIBN (386 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade
10 do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

15 Síntese de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxiocetaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (790 mg) em metanol (20 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (149 mg) à solução de
20 reação, que então foi agitada durante duas horas e 15 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 760 mg de um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são
25 como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-
5 octaidroquinolizin-4-ona (760 mg) em cloreto de metileno (10 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (2,42 ml) e cloreto de metanossulfonila (671 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada
10 orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 1,12 g de um composto de mesila bruto. Adicionou-se boroidreto de sódio (547 mg) a uma solução do composto de mesila bruto resultante (1,12 g) em NMP (10 ml), e a solução de reação foi aquecida a 100°C e agitada durante duas horas e
15 20 minutos. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em
20 sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 500 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

1,40-1,80(m,6H),1,80-2,00(m,3H),2,32-2,41(m,1H), 2,41-
25 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).

Síntese de (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 1,75 ml) a uma

solução de (6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (500 mg) em THF (10 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (437 mg) em THF (1 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 660 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (660 mg) em cloreto de metileno (5,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (1,19 ml) e cloreto de metanossulfonila (330 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante três horas e 20 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 1,64 g) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e 50 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 445 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)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).

Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aR)-

6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (445 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano:etanol = 50:50) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,3 minutos (139 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11,2 minutos (139 mg; >97% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,3 minutos (Exemplo 19) são como a seguir.

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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11,2 minutos (Exemplo 20) são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

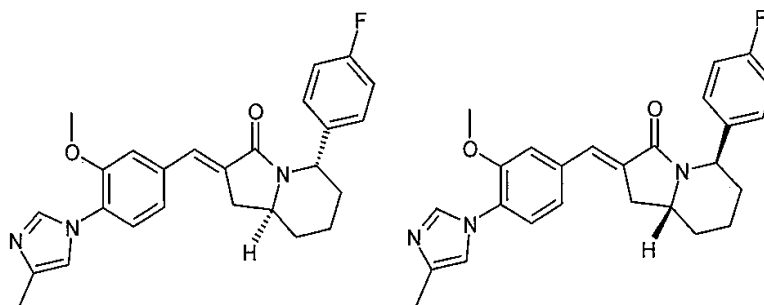
1,50-1,61(m,1H),1,68-1,90(m,3H),1,98-2,12(m,1H),
2,34(s,3H),2,56-2,64(m,1H),2,72-2,80(m,1H), 2,88-3,00(m,1H),3,45-3,51(m,1H),3,81-3,96(m,1H), 3,89(s,3H),6,26-6,30(m,1H),6,88-6,92(m,2H),6,96(dd, J=1,2,1,2Hz,1H),7,03-7,06(m,2H),7,28-7,30(m,1H), 7,83-7,85(m,2H).

Exemplos 21 e 22

Síntese de (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona e (E)-(5R)-(4-

fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-
hexaidroindolizin-3-ona

[Fórmula 22]



Síntese de 1-(3-bromopropionil)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-

5 1H-piridin-4-ona

- A uma solução de 4-metoxipiridina (3,0 g) in tetraidrofurano (50 ml), adicionou-se brometo de 4-fluorofenilmagnésio (solução 1 M em tetraidrofurano; 27,5 ml) por gotejamento a -40°C a -20°C ao longo de 10 minutos. A esta solução, adicionou-se cloreto de 3-bromopropionila (2,77 ml) por gotejamento a -40°C a -20°C, e a solução de reação foi agitada a -20°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em uma solução de ácido clorídrico a 10%, e a mistura foi agitada durante 20 minutos, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida.
- 15 O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,9 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z327[M⁺+H].RMN ¹H(CDCI₃)δ(ppm):

2,86(d,J=16,4Hz,2H),3,00-3,30(m,2H),3,67(t,J=6,8Hz,2H),

- 20 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).

Síntese de 5-(4-fluorofenil)hexaidroindolizino-3,7-diona

Uma solução de hidreto de tributil-estanho (3,88 ml) e 2,2'-azobis(isobutironitrila) (0,56 g) em benzeno (25 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de 1-(3-bromopropionil)-2-(4-fluorofenil)-2,3-

diidro-1H-piridin-4-ona obtida acima (2,9 g) em benzeno (60 ml) a 90°C ao longo de quatro horas. A solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 600 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10 ESI-MS;m/z248[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)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=7,6Hz,1H),6,98-7,05(m,2H),7,22-7,30(m,2H).

Síntese de 5-(4-fluorofenil)-7-hidroxiexaidroindolizin-3-ona

15 Adicionou-se boroidreto de sódio (230 mg) a uma solução de 5-(4-fluorofenil)hexaidroindolizino-3,7-diona obtida acima (500 mg) em etanol (75 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante uma hora. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 500 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

25 ESI-MS;m/z250[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):
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).

Síntese de 5-(4-fluorofenil)hexaidroindolizin-3-ona

Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (0,563 ml) a uma solução de 5-(4-fluorofenil)-7-hidroxiexaidroindolizin-3-ona obtida acima (500 mg) e trietilamina (2,43 ml) em diclorometano (90 ml) a 0°C, e a solução

de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 800 mg de um composto de mesilato.

- 5 O composto de mesilato (800 mg) foi dissolvido em 1-metil-2-pirrolidinona (114 ml), e adicionou-se boroidreto de sódio (3,0 g) a isto. A solução de reação foi agitada a 100°C durante 1,5 hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 270 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 234[M^+ +H].RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

- 15 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=5,2Hz,1H),6,96-7,06(m,2H),7,12-7,22(m,2H).

Síntese de [5-(4-fluorofenil)-3-oxooctaidroindolizin-2-il]fosfonato de dietila

- 20 Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,228 ml) a uma solução de 5-(4-fluorofenil)hexaidroindolizin-3-ona obtida acima (170 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,544 ml) em diclorometano (2,5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (367 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à
25 mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 270 mg de um composto de iodo. Uma solução do composto de iodo

resultante (270 mg) em fosfito de trietila (5,56 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 260 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

Síntese de (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona e (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (26,7 mg) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (80 mg) e [5-(4-fluorofenil)-3-oxooctaidroindolizin-2-il]fosfonato de dietila obtida acima (100 mg) em tetraidrofurano (1 ml) e etanol (4 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a bicarbonato de sódio água - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 20 mg de um racemizado do composto titular. O racemizado resultante (20 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: 50% de etanol-hexano) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 27 minutos (7,2 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 33 minutos (7,2 mg; >93% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 27 minutos (Exemplo 21) são como a

seguir.

ESI-MS;m/z432[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),
5 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
10 titular com um tempo de retenção de 33 minutos (Exemplo 22) são como a
seguir.

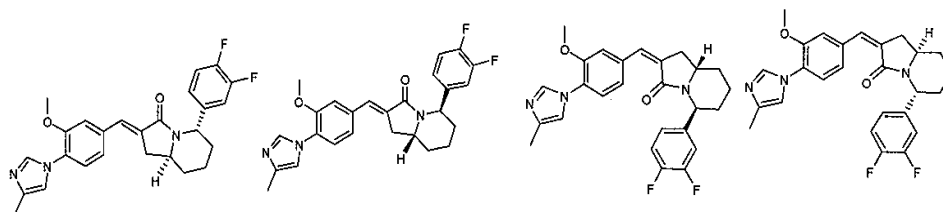
ESI-MS;m/z432[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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),
15 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).

Exemplos 23, 24, 25, e 26

20 Síntese de (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona, (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona, (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona, e (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona
25

Fórmula 23



Síntese de 5-(3,4-difluorofenil)hexaidroindolizino-3,7-diona

A uma solução de 4-metoxipiridina (2,7 g) em tetraidrofurano (50 ml), adicionou-se brometo de 3,4-difluorofenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano; 50 ml) por gotejamento a -40°C a -20°C ao longo de 10 minutos. A esta solução, adicionou-se cloreto de 3-bromopropionila (2,49 ml) por gotejamento a -40°C a -20°C, e a solução de reação foi agitada a -20°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em uma solução de ácido clorídrico a 10%, e a mistura foi agitada durante 20 minutos, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 3,4 g de 1-(3-bromopropionil)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona. Uma solução de hidreto de tributil-estanho (5,75 ml) e 2,2'-azobis(isobutironitrila) (0,657 g) em benzeno (50 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de 1-(3-bromopropionil)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona obtida acima (3,4 g) em benzeno (50 ml) a 90°C ao longo de quatro horas. A solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,4 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

25

ESI-MS; m/z 266 [$M^+ + H$].Síntese de 5-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxiexaidroindolizino-3-

ona

Adicionou-se boroidreto de sódio (644 mg) a uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)hexaidroindolizino-3,7-diona obtida acima (1,4 g) em etanol (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante uma hora. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,5 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 268 [$M^+ + H$].

Síntese de 5-(3,4-difluorofenil)hexaidroindolizin-3-ona

Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (1,58 ml) a uma solução de 5-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxiexaidroindolizin-3-ona obtida acima (1,4 g) e trietilamina (6,8 ml) em diclorometano (25,2 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,9 g de um composto de mesilato. O composto de mesilato resultante (1,9 g) foi dissolvido em 1-metil-2-pirrolidinona (271 ml), e adicionou-se a isto boroidreto de sódio (7,13 g). A solução de reação foi agitada a 100°C durante 1,5 hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 500 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

1,20-1,32(m, 1H), 1,45(tq, $J=3,2,13,6$ Hz, 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).

Síntese de [5-(3,4-difluorofenil)-3-oxooctaidroindolizin-2-

5 il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,227 ml) a uma solução de
5-(3,4-difluorofenil)hexaidroindolizin-3-ona obtida acima (200 mg) e
N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,601 ml) em diclorometano (5 ml) a
0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se
10 iodo (404 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à
mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a
uma mistura de gelo com uma solução de tiosulfato de sódio, seguido de
extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e
salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob
15 pressão reduzida dando 320 mg de um composto de iodo. Uma solução do
composto de iodo obtido acima (320 mg) em fosfito de trietila (5 ml) foi
agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à
temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de
20 heptano-acetato de etila) dando 328 mg do composto titular. O valor de
propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z388[M⁺+H].

Síntese de (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-
1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona, (E)-(5R)-(3,4-
25 difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-
hexaidroindolizin-3-ona, (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-
1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona, e (Z)-(5R)-
(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-
(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (66,8 mg) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (200 mg) e [5-(3,4-difluorofenil)-3-oxooctaidroindolizin-2-il]fosfonato de dietila obtida acima (328 mg) em tetraidrofurano (1 ml) e etanol (4 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a uma mistura de gelo com bicarbonato de sódio água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 60 mg de um racemizado do composto titular isômero E e 20 mg de um racemizado do composto titular isômero Z. O racemizado resultante de isômero E (20 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: 70% de etanol-hexano) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23 minutos (6,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 30 minutos (6,1 mg; >99% ee). O racemizado resultante de isômero Z (20 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: 70% de etanol-hexano) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 19 minutos (3,0 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (3,0 mg; >99% ee). Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

Os valores de propriedade do composto titular opticamente ativo (E) com um tempo de retenção de 23 minutos (Exemplo 23) são como a seguir.

ESI-MS;m/z450[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).

Os valores de propriedade do composto titular opticamente
 5 ativo (E) com um tempo de retenção de 30 minutos (Exemplo 24) são como a
 seguir.

ESI-MS;m/z450[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-
 10 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
 titular (Z) com um tempo de retenção de 19 minutos (Exemplo 25) são como
 15 a seguir.

ESI-MS;m/z450[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),
 20 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
 titular (Z) com um tempo de retenção de 25 minutos (Exemplo 26) são como
 a seguir.

25 ESI-MS;m/z450[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),

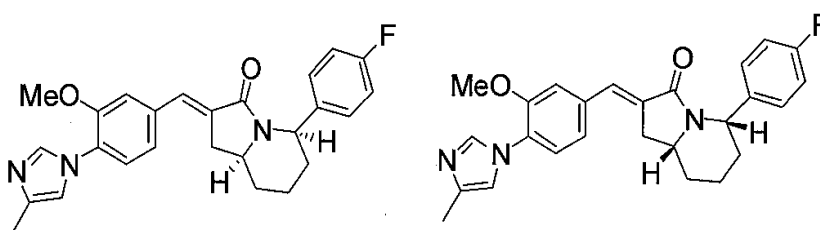
7,79(s,1H),8,25(s,1H).

Exemplos 27 e 28

Síntese de (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-
metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona e (E)-(5S,8aR)-

5 5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-
il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona

Fórmula 24



Síntese de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-
il]propenona

10 Adicionou-se cloreto acrílico (0,31 ml) a uma solução de
 (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (520 mg) e diisopropilamina
 (0,66 ml) em cloreto de metileno (10 ml), e a solução de reação foi agitada à
 temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se clorofórmio e ácido
 clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada.
 15 A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado
 água, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão
 reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em
 sílica-gel (solvente de eluição: heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para
 se obter 201 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto
 20 são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

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-

25 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-tetraidro-5H-indolizin-

3-ona

Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]propenona (201 mg) e dicloreto de tricicloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (33 mg) em cloreto de metileno (100 ml) foi aquecida em refluxo durante 17 horas. A solução de reação foi deixada para resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de
10 coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 4:1 -> acetato de etila) dando 105 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28-1,40(m,1H),1,60-1,81(m,2H),1,86-1,94(m,1H), 2,00-
15 2,09(m,1H),2,11-2,19(m,1H),4,05(brd,
J=12,8Hz,1H),4,50(dd,J=9,2,3,2Hz,1H),6,03(dd, J=6,0,2,0Hz,1H),6,98-
7,04(m,3H), 7,25(dd,J=7,2,5,6Hz,2H).

Síntese de (5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)hexaidroindolizin-3-

ona

20 Adicionou-se óxido de platina (10 mg) a uma solução de (5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-6,7,8,8a-tetraidro-5H-indolizin-3-ona (105 mg) em metanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida
25 dando 87 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z234[M⁺+H].

Síntese de (5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-2-

iodoexaidroindolizin-3-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,08 ml) a uma solução de (5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)hexaidroindolizin-3-ona (87 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,2 ml) em cloreto de metileno (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 20 minutos. Adicionou-se iodo (142 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante 40 minutos. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 120 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z360[M⁺+H].

Síntese de [(5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-3-oxooctaidroindolizin-2-il]fosfonato de dietila

Uma mistura de (5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-2-iodoexaidroindolizin-3-ona (120 mg) com trietil fosfito (2 ml) foi agitada a 120°C durante 14 horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 123 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z370[M⁺+H].

Síntese de (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona

Monodrato de hidróxido de lítio (42 mg) foi adicionado a uma solução mista de [(5S*,8aR*)-5-(4-fluorofenil)-3-oxooctaidroindolizin-2-il]fosfonato de dietila (123 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (72 mg) em tetraidrofurano (3 ml) e etanol (1 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Acetato de etila e salmoura foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 80 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 ESI-MS; m/z 432 $[M^+ + H]$. RMN ^1H (CDCl₃) 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),
10 7,24(d,J=9,2Hz,1H),7,28(dd,J=8,8,5,6Hz,2H),7,72(s,1H).

Síntese de (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona e (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona

15 O racemizado (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorofenil)-2-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona
obtido acima (80 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23
20 minutos (28 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26 minutos (26 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23 minutos (Exemplo 27) são como a seguir.

25 RMN ^1H (CDCl₃) 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).

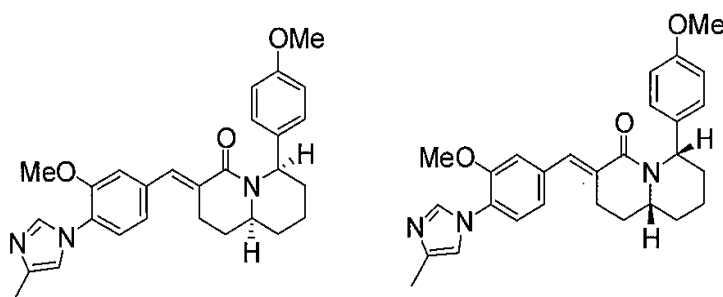
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26 minutos (Exemplo 28) são como a seguir.

5 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$ 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),
10 7,24(d,J=9,2Hz,1H),7,28(dd,J=8,8,5,6Hz,2H),7,72(s,1H).

Exemplos 29 e 30

Síntese de (E)-(6R,9aS)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 25



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

462 mg do composto titular foram obtidos de (4-metoxibenzil)-(4-metoxibenzilideno)amina (600 mg) e 6-iodoexa-1,2-dieno (500 mg) de acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z201[M⁺-NH₃].

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

Adicionou-se ácido acético (0,12 ml) a uma solução de um dímero de cloreto de alilpaládio (78 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (236 mg) em THF (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Uma solução de 1-(4-metoxifenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (462 mg) em THF (10 ml) foi adicionada à solução de reação, que então foi agitada a 70°C durante 15 horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, éter de dietila e ácido clorídrico aquoso 1 N foram adicionados à solução de reação, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa resultante foi lavada com éter de dietila, e então adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 5 N à camada aquosa até o pH ajustar-se em 11 ou menos. Adicionou-se clorofórmio à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida dando 320 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z218[M⁺+H].

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

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (0,67 ml) a uma solução de (2R*,6S*)-2-(4-metoxifenil)-6-vinilpiperidina (320 mg), ácido vinilacético (0,37 ml), e trietilamina (1,23 ml) em DMF (5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante nove horas. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado água, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 100 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

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

Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-metoxifenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (100 mg) e dicloreto de tricloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (30 mg) em cloreto de metileno (50 ml) foi aquecida em refluxo durante 1,5 hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 4:1 -> acetato de etila) dando 28 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se óxido de platina (2 mg) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (28 mg) em metanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante 13 horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 23 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (6R*,9aS*)-3-iodo-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,02 ml) a uma solução de
 5 (6R*,9aS*)-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona (23 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,05 ml) em cloreto de metileno (3 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (34 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à
 10 solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 34 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z38[M⁺+H].

15 Síntese de dietila [(6S*,9aR*)-6-(4-metoxifenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato

Uma mistura de (6R*,9aS*)-3-iodo-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona (34 mg) com trietil fosfito (1 ml) foi agitada a 120°C durante cinco horas. A solução de reação foi deixada resfriar
 20 à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 35 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z396[M⁺+H].

Síntese de (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona

25 Adicionou-se monodrato de hidróxido de lítio (11 mg) a uma solução mista de [(6S*,9aR*)-6-(4-metoxifenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila (35 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (19 mg) em tetraidrofurano (2 ml) e etanol (0,5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante três horas.

Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 28 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z458[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-
10 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).

15 Síntese de (E)-(6R,9aS)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona obtido
20 acima (28 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 19 minutos (9,8 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um
25 tempo de retenção de 32 minutos (8,6 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 19 minutos (Exemplo 29) são como a seguir.

ESI-MS;m/z458[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),
5 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).

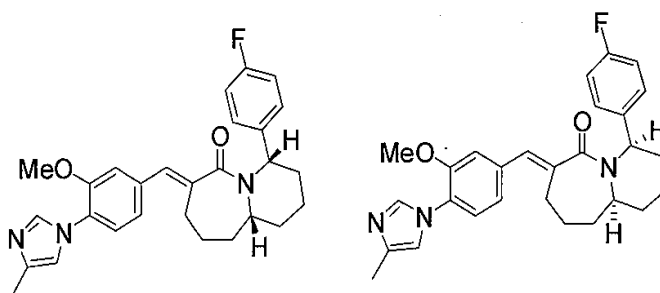
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 32 minutos (Exemplo 30) são como a seguir.

- 10 ESI-MS;m/z458[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),
15 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).

Exemplos 31 e 32

- 20 Síntese de (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona e (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

Fórmula 26



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

A uma solução de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (460 mg) e diisopropilamina (0,59 ml) em cloreto de metileno (10 ml), adicionou-se cloreto de 4-pentenoíla (0,37 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se
5 clorofórmio e ácido clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado água, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano ->
10 heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 307 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z288[M⁺+H].

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

15 Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-4-penten-1-ona (307 mg) e dicloreto de tricloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (64 mg) em cloreto de metileno (150 ml) foi aquecida em refluxo durante 25 horas. A solução de reação foi deixada
20 resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 4:1 -> acetato de etila) dando 146 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z260[M⁺+H],RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

25 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).

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

Adicionou-se óxido de platina (10 mg) a uma solução de (4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-1,3,4,7,8,10a-hexaidro-2H-pirido[1,2-a]azepin-6-ona (146 mg) em metanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante 25 horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 140 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z262[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

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

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,11 ml) a uma solução de (4R*,10aR*)-4-(4-fluorofenil)octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona (140 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,28 ml) em cloreto de metileno (15 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (204 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 208 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z388[M⁺+H].

Síntese de dietila [(4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-6-oxodecaidropirido[1,2-a]azepin-7-il]fosfonato

Uma mistura de (4R*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-iodooctaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona (208 mg) com trietil fosfito (2 ml) foi

agitada a 120°C durante 1,5 hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 213 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z398[M⁺+H].

5

Síntese de (E)-(4S*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (68 mg) a uma solução mista de [(4R*,10aR*)-4-(4-fluorofenil)-6-oxodecaidropirido[1,2-a]azepin-7-il]fosfonato de dietila (213 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (116 mg) em tetraidrofurano (6 ml) e etanol (1,5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 25 horas. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 125 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20

ESI-MS;m/z460[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).

25

Síntese de (E)-(4S,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona e (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)benzilideno]octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona

O racemizado (E)-(4S*,10aS*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona obtido acima (60 mg) foi separado por meio de CHIRALCEL™ OD-H fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano:etanol = 8:2) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 12 minutos (7,9 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 15 minutos (7,7 mg; >94% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 12 minutos (Exemplo 31) são como a seguir.

ESI-MS;m/z460[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).

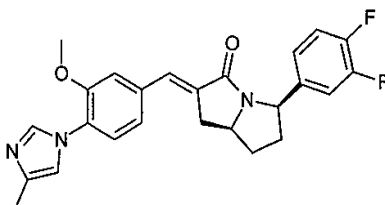
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 15 minutos (Exemplo 32) são como a seguir.

ESI-MS;m/z460[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).

Exemplo 33

Síntese de (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirrolidin-3-ona

Fórmula 27

5 Síntese de (S)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de metila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (5,5 g) em tetraidrofurano (100 ml), adicionou-se brometo de 3,4-difluorofenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano; 50 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de 10 minutos, e a
10 solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante duas horas. Adicionou-se água à solução em porções pequenas, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado
15 por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 8,0 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z380[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-
20 3,16(m,2H),3,76(s,3H),4,38(s,1H),5,16(s,1H),6,90-7,85(m,3H).

Síntese de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (92,3 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (S)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de metila (8,0 g)
25

em acetato de etila (90 ml) à temperatura ambiente, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 5,4 g de um óleo amarelo. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etila (100 ml). Adicionou-se a isto bicarbonato de sódio saturado água (100 ml) por gotejamento, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 4,8 g de um óleo vermelho claro. O óleo vermelho claro resultante (1 g) foi dissolvido em acetato de etila (30 ml). Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 130 mg) à solução, e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante quatro horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 1,0 g de um óleo amarelo. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em DMF (20 ml). Adicionou-se trietilamina (1,87 ml) e dicarbonato de di-t-butila (1,96 g) à solução, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante três dias. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,83 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 364 [M⁺+Na]. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm):
 1,18 and 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).

Síntese de (E)-(2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butila

Adicionou-se boroidreto de lítio (212 mg) a uma solução de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (0,83 g) em tetraidrofurano (10 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,0 g de um composto de álcool. Adicionou-se DMSO (0,34 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (0,41 ml) em diclorometano (15 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto uma solução do composto de álcool acima (1,0 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionada por gotejamento, a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (3,11 ml), por gotejamento, à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 1,0 g de um composto de aldeído. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,272 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (1,86 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (1,0 g) em DMF (10 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,95 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z390[M⁺+Na].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

Síntese de (2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-
5 metoxycarboniletil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 124 mg) a uma solução de (E)-(2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (0,95 g) em acetato de etila (30 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de
10 hidrogênio à temperatura ambiente durante seis horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 0,90 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 392[M^+ +Na].RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:
15 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).

Síntese de (5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)hexaidropirrolidin-3-
ona

20 (2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (0,95 g) foi dissolvido em acetato de etila (10 ml). Adicionou-se a isto uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (10 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante três horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão
25 reduzida dando 1,2 g de um óleo amarelo. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em etanol (10 ml). Adicionou-se a isto uma solução de hidróxido de sódio 5 N (10 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante duas horas. A solução de reação foi resfriada a 0°C e neutralizada com ácido clorídrico 5 N. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o

resíduo foi suspenso em diclorometano (40 ml). Adicionou-se a isto cloreto de tionila (2,55 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (10 ml), seguido de adição de uma solução de hidróxido de sódio 5 N (10 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e, depois, despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 620 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 238 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) 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, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,89-7,02(m, 2H), 7,07-7,15(m, 1H).

Síntese de [(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexaidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,17 ml) a uma solução de (5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)hexaidropirrolidin-3-ona (210 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,451 ml) em diclorometano (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (303 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 320 mg de um composto de iodo. Uma solução do composto de iodo resultante (320 mg) em fosfito de trietila (5 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e

concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 328 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 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),4,64(d, $J=8,8$ Hz,1H),6,90-7,17(m,3H).

10 Síntese de (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirrolidin-3-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (66,8 mg) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (200 mg) e [(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexaidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietila (328 mg) em tetraidrofurano (1 ml) e etanol (4 ml), e a solução de reação foi
15 agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a bicarbonato de sódio água - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de
20 heptano-acetato de etila) dando 300 mg de um produto bruto do composto titular. O produto bruto (15 mg) foi re-refinado por meio de uma coluna de resolução óptica preparativa (CHIRALPAKTM IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm), sistema de etanol-hexano) dando 6,0 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como
25 a seguir.

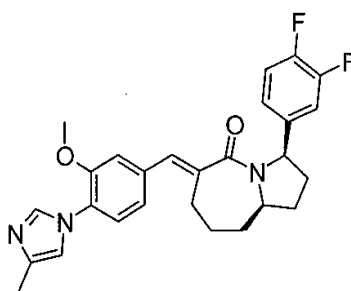
ESI-MS; m/z 436 $[M^+ + H]$. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):
1,70-1,84(m,1H),2,11(dd, $J=12,8,7,2$ Hz,1H),
2,18(quinteto, $J=6,0$ Hz,1H),2,32(s,3H),2,60-2,76(m,1H),
2,93(ddd, $J=3,6,6,8,16,4$ Hz,1H),3,40(ddd, $J=2,0,5,4,$

16,4Hz,1H),3,89(s,3H),4,11(sexteto,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).

Exemplo 34

5 Síntese de (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirrólo[1,2-a]azepin-5-ona

Fórmula 28



Síntese de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-{(E)-4-metoxicarbonil-3-butenil}pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

- 10 Uma solução de (2R,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxicarboniletil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (2,0 g) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de complexo de lítio alumínio (0,268 g) em tetraidrofurano (75 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos.
- 15 Adicionou-se sequencialmente água (0,27 ml), uma solução de hidróxido de sódio a 15% (0,27 ml), e água (0,81 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. Em seguida, o sal inorgânico precipitado na solução de reação foi removido por meio de filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado dando 1,8 g de um composto de álcool. Adicionou-se
- 20 DMSO (0,678 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (0,819 ml) em diclorometano (40 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Uma solução do composto de álcool obtida acima (1,8 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionada por gotejamento à solução de reação a -60°C, e a solução de reação foi agitada à

mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (6,21 ml), por gotejamento, à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 2,0 g de um composto de aldeído. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,278 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (1,27 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi adicionada a uma solução do aldeído resultante (1,8 g) em DMF (10 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,3 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 418 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. RMN ^1H (CDCl_3) 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, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,00-7,25(m,4H).

Síntese de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,376 g) a uma solução de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-{(E)-4-metoxycarbonil-3-butenil}pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (1,3 g) em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante seis horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 1,3 g do composto titular.

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).

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

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (3,16 ml) foi adicionada a uma solução de (2R,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxicarbonilbutil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (0,30 g) em acetato de etila (10 ml). A solução de reação foi agitada a 50°C durante três horas e,
10 então, concentrada sob pressão reduzida dando 0,24 g de um óleo amarelo. Uma solução de hidróxido de sódio 5 N (2,0 ml) foi adicionada a uma solução do óleo amarelo resultante (0,24 g) em etanol (3,2 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante duas horas. A solução de reação foi resfriada a 0°C e neutralizada com ácido clorídrico 5 N. A solução de reação foi concentrada
15 sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (13,5 ml). Adicionou-se cloreto de tionila (0,86 ml) à solução, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (10 ml). A solução de hidróxido de sódio 5 N (5 ml) foi adicionada à solução. A solução
20 de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila)
25 dando 0,62 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 531[2 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).

Síntese de [(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctaidropirrolo[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,109 ml) a uma solução de
5 (3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)octaidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona (0,15 g) e
N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,29 ml) em diclorometano (3,57 ml) a
0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se
iodo (0,194 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à
mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a
10 solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de
etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre
sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando
0,25 g de um composto de iodo. Uma solução do composto de iodo resultante
(0,25 g) em fosfito de trietila (7 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A
15 solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob
pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de
coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,25 g do
composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z402[M⁺+H].

20 Síntese de (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,0668 g) a uma solução
mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,20 g) e dietila
[(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctaidropirrolo[1,2-a]azepin-6-
25 il]fosfonato (0,25 g) em tetraidrofurano (1 ml) e etanol (4 ml), e a solução de
reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de
reação foi adicionada a bicarbonato de sódio água - gelo, seguido de extração
com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato
de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,20 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

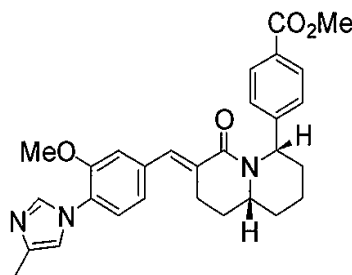
ESI-MS; m/z 464 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

5 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).

Exemplo 35

Síntese de (E)-4-{(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}benzoato de metila

Fórmula 29



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

595 mg do composto titular foram obtidos de (4-carbometoxibenzil)-(4-carbometoxibenzilideno)amina (985 mg) e 6-iodoexa-
15 1,2-dieno (723 mg) de acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 229 $[M^+ - NH_3]$.

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

20 Adicionou-se ácido acético (0,2 ml) a uma solução de um dímero de cloreto de alilpaládio (116 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (350 mg) em THF (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Uma solução de 1-(4-carbometoxifenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (595 mg) em THF (10 ml) foi adicionada à solução de

reação, que então foi agitada a 70°C durante 18 horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, éter de dietila e ácido clorídrico aquoso 1 N foram adicionados à solução de reação, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa resultante foi lavada com éter de dietila, e então adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 5 N à camada aquosa até o pH ajustar-se em 11 ou menos. Adicionou-se clorofórmio à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida dando 422 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z246[M⁺+H].

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

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (0,78 ml) a uma solução de (2R*,6S*)-2-(4-carbometoxifenil)-6-vinilpiperidina (422 mg), ácido vinilacético (0,44 ml), e trietilamina (1,44 ml) em DMF (5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado água, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 281 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z314[M⁺+H].

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

Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(4-carbometoxifenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (281 mg) e dicloreto de

trícicloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (53 mg) em cloreto de metileno (150 ml) foi aquecida em refluxo durante 1,5 hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 4:1 -> acetato de etila) dando 145 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z286[M⁺+H].

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se óxido de platina (10 mg) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3,6,7,8,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (145 mg) em metanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 125 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z288[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,1 ml) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)octaidroquinolizin-4-ona (125 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,23 ml) em cloreto de metileno (10 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (166 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante uma

hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 180 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 414 $[M^+ + H]$.

Síntese de [(6S*,9aR*)-6-(4-carbometoxifenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila

Uma mistura de (6R*,9aS*)-6-(4-carbometoxifenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona (180 mg) com trietil fosfito (2 ml) foi agitada a 120°C durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 185 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 424 $[M^+ + H]$.

Síntese de (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]benzoato de metila

Adicionou-se monoidrato de hidróxido de lítio (55 mg) a uma solução mista de [(6S*,9aR*)-6-(4-carbometoxifenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila (185 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (94 mg) em tetraidrofurano (4 ml) e etanol (1 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 191 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

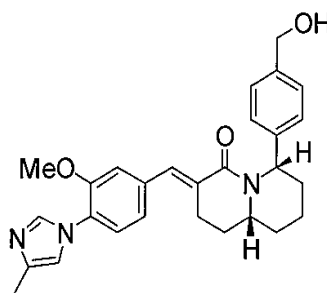
1,30-1,42(m,1H),1,48-1,80(m,4H),2,02-2,09(m,1H),2,22-
2,28(m,2H)2,30(s,3H),2,66-2,78(m,1H),3,12(brd, J=16,0Hz,1H),3,78-
3,86(m,4H),3,90(s,3H),5,56(brt,
J=3,6Hz,1H),6,93(brs,1H),7,02(dd,J=1,2Hz,1H),7,05(dd,
5 J=9,2,1,2Hz,1H),7,25(d,J=9,2Hz,1H),7,33(d,J=8,0Hz,2H),
7,72(d,J=0,8Hz,1H),7,79(d,J=2,8Hz,1H),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

Exemplo 36

Síntese de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

10

Fórmula 30



Adicionou-se hidreto de lítio alumínio (4 mg) a uma solução de (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]benzoato de metila (50 mg) em THF (1 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante duas horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila -> acetato de etila:metanol = 5:1) para se obter 24 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20

ESI-MS;m/z458[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

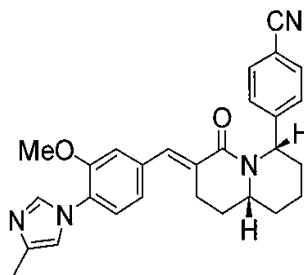
1,36-1,46(m,1H),1,53-1,78(m,4H),2,00-2,07(m,1H),2,20-
2,27(m,2H)2,31(s,3H),2,66-2,78(m,1H),3,11(brd, J=15,6Hz,1H),3,76-

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).

5 Exemplo 37

Síntese de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 31



Adicionou-se periodinano de Dess-Martin (37 mg) a uma
10 solução de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroxi-4-metilfenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (20 mg) em cloreto de metileno (2 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A
15 camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto bruto de aldeído. Adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (9 mg) e acetato de sódio (11 mg) a uma solução do composto de aldeído bruto resultante em etanol (3 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas.
20 Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de oxima bruto. A uma solução do composto de oxima bruto resultante em THF (5 ml), adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (70

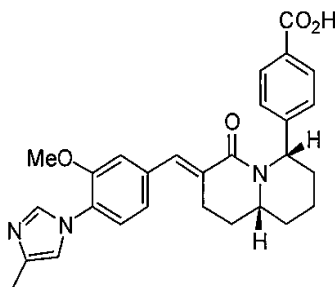
mg), e a solução de reação foi aquecida em refluxo durante cinco horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se acetato de etila e água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 6 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 453 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:
 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).

Exemplo 38

Síntese de ácido (E)-4-{(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}benzóico

Fórmula 32



Uma solução de hidróxido de sódio 2 N (1 ml) foi adicionada a uma solução de (E)-4-{(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}benzoato de metila (80 mg) em metanol (2 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente

durante 18 horas. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N (1 ml) à solução de reação, e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 5:1) para se obter 77 mg do composto titular.

- 5 Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

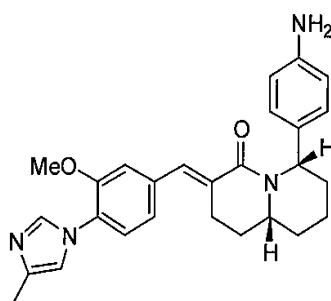
ESI-MS; m/z 472 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

- 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),
10 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).

Exemplo 39

- 15 Síntese de (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 33



- Uma solução de ácido (E)-4-{(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il}benzóico (58 mg), azida de difenilfosforila (51 mg), e trietilamina (0,026 ml) em tolueno (3 ml) foi aquecida em refluxo durante uma hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se ácido clorídrico 5 N (3 ml) ao resíduo, e a solução de reação foi aquecida em refluxo durante uma hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e ajustada em pH 11 ou menos com
- 20

uma solução de hidróxido de sódio 5 N, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila) dando 9 mg do composto titular. Os valores de

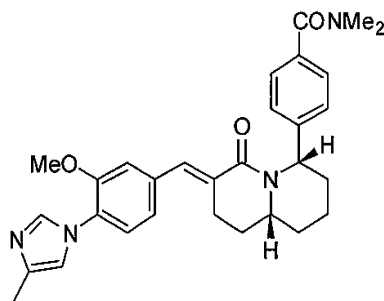
ESI-MS; m/z 443 [M⁺+H]. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

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).

Exemplo 40

Síntese de (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

Fórmula 34



Adicionou-se seqüencialmente IPEA (0,03 ml), HOBt (10 mg), e EDC (14 mg) a uma solução de ácido (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il)benzóico (22 mg) e dimetilamina (2 M solução em THF, 0,12 ml) em DMF (2 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, a solução de reação foi agitada adicionalmente a 100°C

durante seis horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila:metanol = 9:1) para se obter 19 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

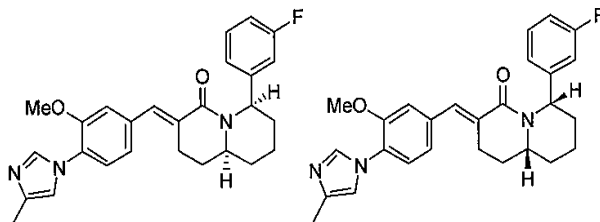
ESI-MS; m/z 499 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

10 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=8,8Hz,1H),
7,26(d,J=8,8Hz,1H),7,29(d,J=7,6Hz,2H),7,38(d,J=7,6Hz,
15 2H),7,75(brs,1H),7,81(d,J=2,4Hz,1H).

Exemplos 41 e 42

Síntese de (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 35



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

765 mg do composto titular foram obtidos de (3-fluorobenzil)-(3-fluorobenzilideno)amina (913 mg) e 6-iodoexa-1,2-dieno (904 mg) de

acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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

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

10 Adicionou-se ácido acético (0,22 ml) a uma solução de um
dímero de cloreto de alilpaládio (136 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
(426 mg) em THF (70 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de
reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Uma solução
de 1-(3-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (765 mg) em THF (40 ml) foi
15 adicionada à solução de reação à temperatura ambiente, e a solução de reação
foi agitada a 70°C durante 14 horas. A solução de reação foi deixada resfriar à
temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se éter de dietila e 2 N ácido
clorídrico à solução de reação, e a camada aquosa foi separada. A camada
aquosa resultante foi lavada com éter de dietila, e então adicionou-se uma
20 solução de hidróxido de sódio 5 N à camada aquosa sob resfriamento com
gelo até o pH ajustar-se em 11 ou menos. Adicionou-se clorofórmio à camada
aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi
secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida dando
748 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são
25 como a seguir.

ESI-MS;m/z206[M⁺+H].RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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=10,0Hz,1H),
5,20(brd,J=17,2Hz,1H),5,91(ddd,J=17,2,10,4,6,8Hz,1H), 6,89-

6,97(m,1H),7,10-7,20(m,2H),7,23-7,31(m,1H).

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

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (1,78 ml) a uma
 5 solução de (2R*,6S*)-2-(3-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (748 mg), ácido
 vinilacético (0,96 ml), e trietilamina (3,1 ml) em DMF (15 ml) à temperatura
 ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 27
 horas. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico 1 N à solução de
 reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi
 10 lavada seqüencialmente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura,
 secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida.
 O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel
 (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 587 mg do
 composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

15 ESI-MS;m/z274[M⁺+H].RMN ¹H(CDCI₃)δ(ppm):
 1,58-1,66(m,1H),1,76-1,92(m,4H),2,37-2,46(m,1H),
 3,25(d,J=6,4Hz,2H),4,85(d,J=10,4Hz,2H),5,03(d,J=17,2Hz, 1H),5,12-
 5,24(m,2H),5,50(ddd,J=17,2,10,0,7,2Hz,1H),5,58-5,82(m,1H),5,98-
 6,10(m,1H),6,89-6,96(m,1H), 7,01(d,J=10,4Hz,1H),7,04-7,12(m,1H),7,22-
 20 7,30(m,1H).

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

Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(3-fluorofenil)-6-
 vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (587 mg) e dicloreto de
 25 tricloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-
 ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (92 mg) em cloreto de metileno (250 ml) foi
 aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante duas horas. A
 solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida,
 adicionou-se a isto trietilamina (0,5 ml), e a solução de reação foi concentrada

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 460 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 ESI-MS; m/z 246 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):
 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, $J=4,0$ Hz, 1H), 5,68(brd, $J=10,0$ 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).

10 Síntese de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se óxido de platina (20 mg) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (460 mg) em metanol (10 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 383 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20 ESI-MS; m/z 248 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):
 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, $J=4,0$ Hz, 1H), 6,84-6,93(m, 2H), 6,97-7,02(m, 1H), 7,23-
 7,29(m, 1H).

25 Síntese de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,34 ml) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil) octaidroquinolizin-4-ona (383 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (0,82 ml) em cloreto de metileno (15 ml) sob

resfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (590 mg) à solução de reação sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 597 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 374 [$M^+ + H$].

Síntese de [(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila

Uma mistura de (6R*,9aS*)-6-(3-fluorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona (597 mg) com trietil fosfito (6 ml) foi agitada a 120°C durante cinco horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada* sob pressão reduzida dando 670 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 384 [$M^+ + H$].

Síntese de (E)-[(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (220 mg) a uma solução mista de [(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila (670 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (378 mg) em tetraidrofurano (15 ml) e etanol (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, que então foi lavada subsequente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 583 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 ESI-MS; m/z 446[M^+ +H].RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):
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, $J=2,4\text{Hz}$,1H),7,91(brs,1H).

10 Síntese de (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,9aR*)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtida acima (20 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26 minutos (7,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 34 minutos (6,7 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26 minutos (Exemplo 41) são como a seguir.

25 ESI-MS; m/z 446[M^+ +H].RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):
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, $J=2,4\text{Hz}$,1H),7,91(brs,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo

titular com um tempo de retenção de 34 minutos (Exemplo 42) são como a seguir.

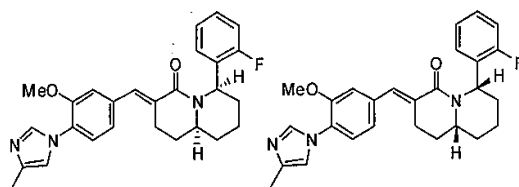
ESI-MS; m/z 446 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

1,34-1,47(m,1H),1,52-1,80(m,4H),2,01-2,08(m,1H),2,17-
 5 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).

Exemplos 43 e 44

10 Síntese de (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 36



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

15 617 mg do composto titular foram obtidos de (2-fluorobenzil)-(2-fluorobenzilideno)amina (890 mg) e 6-iodoexa-1,2-dieno (881 mg) de acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20 RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:
 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, $J=6,8Hz$,1H),4,64(dt, $J=6,8,3,2Hz$,2H),
 5,06(quintet, $J=6,8Hz$,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).

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

Adicionou-se ácido acético (0,17 ml) a uma solução de um dímero de cloreto de alilpaládio (110 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (344 mg) em THF (60 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Uma solução de 1-(2-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina (617 mg) em THF (30 ml) foi adicionada à solução de reação à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 70°C durante 14 horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se éter de dietila e ácido clorídrico 2 N à solução de reação, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa resultante foi lavada com éter de dietila, e então adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 5 N à camada aquosa sob resfriamento com gelo até o pH ajustar-se em 11 ou menos. Adicionou-se clorofórmio à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida dando 518 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

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=11,2Hz,1H),
5,04(d,J=10,8Hz,1H),5,20(d,J=17,2Hz,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).

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

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (1,23 ml) a uma solução de (2R*,6S*)-2-(2-fluorofenil)-6-vinilpiperidina (518 mg), ácido vinilacético (0,66 ml), e trietilamina (2,1 ml) em DMF (10 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 21 horas. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi

lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 442 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 274 [$M^+ + H$]. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,50-1,64(m, 1H), 1,74-2,05(m, 4H), 2,10-2,21(m, 1H),
3,03(brdd, J=16,4,5,6 Hz, 1H), 3,16(dd, J=16,0,6,8 Hz, 1H), 5,01-
5,16(m, 4H), 5,20(d, J=17,2 Hz, 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).

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de 1-[(2R*,6S*)-2-(2-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]-3-buten-1-ona (442 mg) e dicloreto de tricloexilfosfino[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-diidroimidazol-2-ilideno][benzilideno]rutênio (IV) (69 mg) em cloreto de metileno (180 ml) foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio por duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se a isto trietilamina (0,5 ml), e a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 368 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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=4,0 Hz, 1H), 5,68(dd, J=10,0,0,8 Hz, 1H), 5,80-5,88(m, 1H), 6,97-
7,08(m, 2H), 7,12-7,22(m, 2H).

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-

ona

Adicionou-se óxido de platina (16 mg) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (368 mg) em metanol (8 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 309 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z248[M⁺+H].RMN ¹H(CDCI₃)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).

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,28 ml) a uma solução de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (309 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,66 ml) em cloreto de metileno (12 ml) sob resfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (476 mg) à solução de reação sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 500 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z374[M⁺+H].

Síntese de [(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-4-

oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila

Uma mistura de (6R*,9aS*)-6-(2-fluorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona (500 mg) com trietil fosfito (6 ml) foi agitada a 120°C durante cinco horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 501 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z384[M⁺+H].

Síntese de (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (169 mg) a uma solução mista de [(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato de dietila (501 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (290 mg) em tetraidrofurano (12 ml) e etanol (4 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, que foi lavada subsequente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 483 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z446[M⁺+H].RMN ¹H(CDCI₃)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).

Síntese de (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aS)-

6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima
 5 (20 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23 minutos (7,6 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 33 minutos (7,8 mg; >99% ee).

10 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23 minutos (Exemplo 43) são como a seguir.

ESI-MS;m/z446[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),
 15 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 33 minutos (Exemplo 44) são como a
 20 seguir.

ESI-MS;m/z446[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

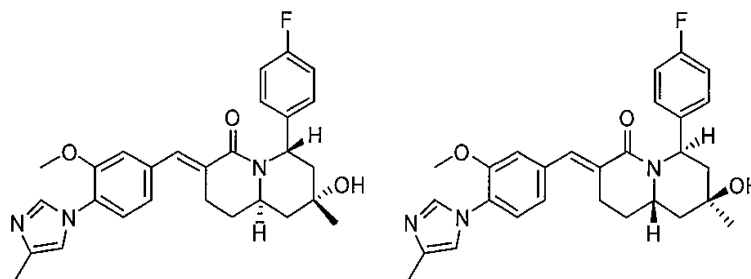
1,29-1,43(m,1H),1,61-1,90(m,4H),2,04-2,32(m,3H),
 2,35(s,3H),2,65-2,75(m,1H),3,05-3,14(m,1H),3,82-
 3,92(m,1H),3,85(s,3H),5,68(brs,1H),6,94-6,96(m,1H),7,01-7,10(m,4H),7,16-
 25 7,23(m,2H),7,24-7,28(m,1H),7,76(brd,J=2,8Hz,1H),7,85(brs,1H).

Exemplos 45 e 46

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 37



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

5 6,66 g do composto titular foram obtidos de 4-metoxipiridina (2,0 ml), brometo de 4-fluorofenilmagnésio (solução 1,0 M em THF, 20,7 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (2,4 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-

15 2,6-diona

1,05 g do composto titular foi obtido de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidreto de tributil-estanho (1,87 ml), e AIBN (386 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) a uma solução de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (1,0 g) em THF (15 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante 50 minutos. Como o material de partida não desapareceu, adicionou-se mais brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando uma mistura de the material de partida com o composto titular. Adicionou-se brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) a uma solução da mistura resultante em THF (15 ml) novamente sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila serão adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando uma mistura do material de partida com o composto titular. Adicionou-se brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) a uma solução da mistura obtida em THF (15 ml) novamente sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante 1,5 hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução

de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 760 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,26(s,3H),1,56-1,68(m,3H),1,80-2,01(m,3H),2,01-
10 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).

Síntese de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se trietilamina (201 μl) e TBSOTf (286 mg) a uma
15 solução de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona (100 mg) em THF (1,0 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante uma hora e 50 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada
20 sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 116 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

25 RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 434 µl) a uma
5 solução de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona (116 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (83,2 mg) em THF (2,0 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C
10 durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 105,3 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (105,3 mg) em cloreto de metileno
15 (1,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (145 µl) e cloreto de metanossulfonila (40 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e 10 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 334 mg) e metanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e 20
20 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 102 mg do
25 composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-
5 [3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-
metiloctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 404 µl) a uma
solução de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-
3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-
10 metiloctaidroquinolizin-4-ona (102 mg) em THF (2,0 ml), e a solução de
reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma
solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à
solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica
resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro,
15 e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio
de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente
de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-
metanol) dando 66,4 mg do composto titular. Os valores de propriedade do
composto são como a seguir.

20 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}):1,64-1,78(\text{m},3\text{H}),2,05(\text{s},3\text{H}),2,07-
2,16(\text{m},2\text{H}),2,32(\text{s},3\text{H}),2,45-2,52(\text{m},1\text{H}),2,76-2,85(\text{m},1\text{H}), 2,90-
2,99(\text{m},1\text{H}),3,87(\text{s},3\text{H}),3,94-4,02(\text{m},1\text{H}),6,16(\text{brd},
J=6,4\text{Hz},1\text{H}),6,95(\text{t},J=1,2\text{Hz},1\text{H}),7,02-7,07(\text{m},4\text{H}),7,24-
7,30(\text{m},3\text{H}),7,75(\text{d},J=1,2\text{Hz},1\text{H}),7,82(\text{s},1\text{H}).$

25 Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-
metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-
ona e (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-
imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-

3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona obtido acima (66,4 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,7 minutos (27,2 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,9 minutos (28,5 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,7 minutos (Exemplo 45) são como a seguir.

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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,9 minutos (Exemplo 46) são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

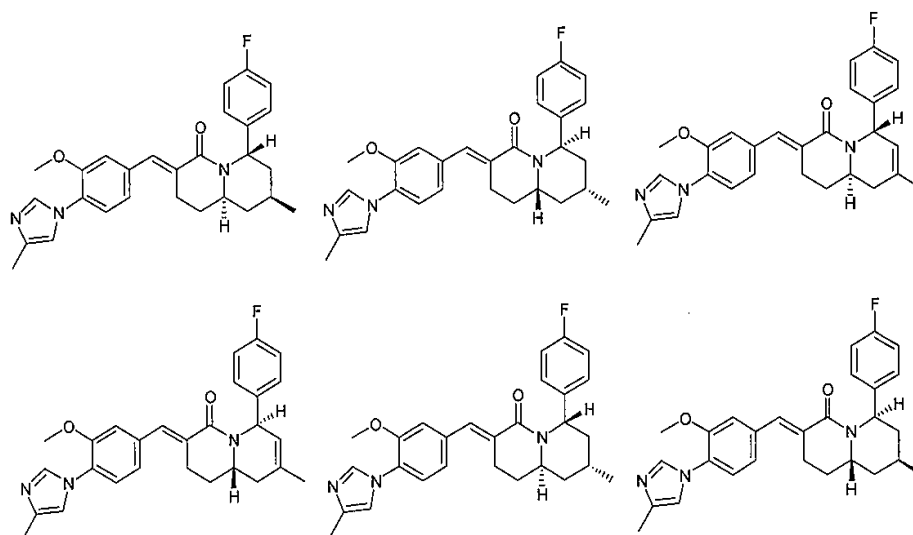
1,64-1,78(m,3H),2,05(s,3H),2,07-2,16(m,2H),2,32(s,3H),
2,45-2,52(m,1H),2,76-2,85(m,1H),2,90-2,99(m,1H), 3,87(s,3H),3,94-
4,02(m,1H),6,16(brd,J=6,4Hz,1H), 6,95(t,J=1,2Hz,1H),7,02-7,07(m,4H),7,24-
7,30(m,3H), 7,75(d,J=1,2Hz,1H),7,82(s,1H).

Exemplos 47, 48, 49, 50, 51, e 52

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-

- 1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona, e (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 38



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

- 10 6,66 g do composto titular foram obtidos de 4-metoxipiridina (2,0 ml), brometo de 4-fluorofenilmagnésio (solução 1,0 M em THF, 20,7 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (2,4 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

- 15 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=8,0Hz,1H),6,00(brs,1H),6,99-7,03(m,2H),7,18-7,21(m,2H),7,75(brs,1H).

Síntese de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-

- 20 2,6-diona

1,05 g do composto titular foi obtido de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidreto de tributil-estanho (1,87 ml), e AIBN (386 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade
5 do composto são como a seguir.

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=15,6,7,2Hz,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).

10 Síntese de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) a uma solução de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (1,0 g) em THF (15 ml) sob
15 resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante 50 minutos. Como o material de partida não desapareceu, adicionou-se mais brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 30 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada
20 orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando uma mistura de the material de partida com
25 o composto titular. Adicionou-se brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) a uma solução da mistura resultante em THF (15 ml) novamente sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi

separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando uma mistura de the material de partida com o composto titular. Adicionou-se brometo de metilmagnésio (solução 0,96 M em THF, 5,98 ml) a uma solução da mistura obtida novamente em THF (15 ml) novamente sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante 1,5 hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 760 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-

ona, e (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se trietilamina (302 µl) e cloreto de metanossulfonila (84 µl) a uma solução de (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona (100 mg) em cloreto de metileno (3,0 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 72,0 mg de uma mistura de composto de olefina bruto. Adicionou-se óxido de platina (10,0 mg) a uma solução da resultante mistura de composto de olefina bruto (72,0 mg) em metanol (5,0 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a 0,4 MPa à temperatura ambiente durante 31 horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 70,6 mg de uma mistura de um composto reduzido bruto com o composto de olefina que constitui o material de partida. Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 396 µl) a uma solução da mistura resultante do composto reduzido bruto com o composto de olefina que constitui o material de partida (70,6 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (75,9 mg) em THF (2,0 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante uma hora e 10 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 39,5 mg de um produto de adição química de aldol bruto. Uma solução do resultante produto de adição química de aldol bruto (39,5 mg) em cloreto de metileno (1,0 ml)

foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (69 µl) e cloreto de metanossulfonila (19,2 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 320 mg) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que
 5 então foi agitada à temperatura ambiente durante 50 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo:
 10 Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 23,1 mg de uma mistura de três racemizados dos compostos titulares. A resultante mistura de racemizados foi separada por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando um composto
 15 opticamente ativo de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona com um tempo de retenção de 5,9 minutos (2,1 mg; >99% ee) e um composto opticamente ativo dos mesmos com um tempo de retenção de 8,8 minutos (1,6 mg; >99% ee).

20 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,9 minutos (Exemplo 47) são como a seguir.

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-
 25 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 8,8 minutos (Exemplo 48) são como a

seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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-
5 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, um composto opticamente ativo de (E)-
(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-
il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona com um tempo
10 de retenção de 9,8 minutos (3,6 mg; >99% ee) e obteve-se um composto
opticamente ativo com um tempo de retenção de 17,1 minutos (3,1 mg; >99%
ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
titular com um tempo de retenção de 9,8 minutos (Exemplo 49) são como a
15 seguir.

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-
20 7,06(m,4H),7,24-7,28(m,1H),7,45-7,50(m,2H),7,76(s,1H),7,80(s,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
titular com um tempo de retenção de 17,1 minutos (Exemplo 50) são como a
seguir.

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-
25 7,06(m,4H),7,24-7,28(m,1H),7,45-7,50(m,2H),7,76(s,1H),7,80(s,1H).

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-

(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metiloctaidroquinolizin-4-ona que falhou em separar na operação acima foi separada por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando um composto opticamente ativo com um tempo de retenção de 11,2 minutos (3,1 mg; >99% ee) e um composto opticamente ativo com um tempo de retenção de 16,8 minutos (1,1 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11,2 minutos (Exemplo 51) são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 16,8 minutos (Exemplo 52) são como a seguir.

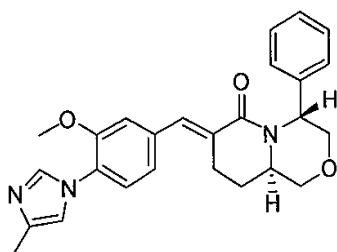
RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

Exemplo 53

Síntese de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Fórmula 39



Síntese de (4R,9aR)-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-

ona

Uma solução de (S)-1-[(R)-2-hidróxi-1-feniletil]-6-oxopiperidino-2-carbonitrila (400 mg) que é um composto conhecido descrito em um documento (ver European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829) em ácido clorídrico-etanol saturado (7 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio e clorofórmio foram adicionadas à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 452 mg de um composto de éster bruto. Adicionou-se boroidreto de sódio (440 mg) a uma solução do composto de éster bruto resultante (452 mg) em metanol (10 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora e 50 minutos e, depois, à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 166 mg de um composto de diol. Adicionou-se trietilamina (145 µl) e cloreto de p-toluenossulfonila (99,1 mg) a uma solução do composto de diol resultante (108 mg) em cloreto de metileno (4,0 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada à temperatura

ambiente de um dia para o outro. A solução de reação foi adicionada por gotejamento a uma solução de t-butoxido de potássio (97,2 mg) em THF (4,0 ml) sob resfriamento com gelo. Em seguida, adicionou-se t-butoxido de potássio (194 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante três horas e 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 23,3 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,28-1,38(m,1H),1,57-1,68(m,1H),1,79-1,87(m,2H),2,36-
 15 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).

Síntese de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

20 Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 118 μl) a uma solução de (4R,9aR)-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (27,3 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (38,3 mg) em THF (1,0 ml) à solução de reação. A
 25 solução de reação foi agitada a 0°C durante 35 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de

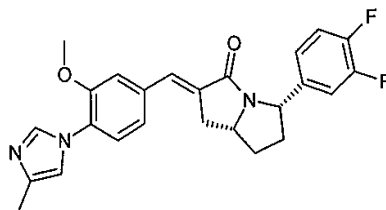
heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 37,1 mg de um composto de álcool. Uma solução do composto de álcool resultante (37,1 mg) em cloreto de metileno (2,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (69,3 µl) e cloreto de metanossulfonila (19,2 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 160 mg) e metanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 14,5 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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).

Exemplo 54

Síntese de (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirrolidin-3-ona

Fórmula 40



5-oxopentanoato de etila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (6,0 g) em tetraidrofurano (100 ml), adicionou-se brometo de 3,4-difluorofenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano; 50 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante duas horas. Adicionou-se água à solução em porções pequenas, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 8,3 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 394 [$M^+ + Na$].

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28(t, J=7,6 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 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).

Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (95,8 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etila (8,3 g) em acetato de etila (93,4 ml) à temperatura ambiente, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 7,5 g de um óleo amarelo. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etila (100 ml). Adicionou-se a isto bicarbonato de sódio saturado água (100 ml) por gotejamento, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com

salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 5,1 g de um óleo vermelho claro. Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 900 mg) a uma solução do óleo vermelho claro resultante em acetato de etila (70 ml), e a solução de reação
5 foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante quatro horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 5,1 g de um óleo amarelo. Adicionou-se trietilamina (7,48 ml) e dicarbonato de di-t-butila (7,84 g) a uma solução do óleo amarelo resultante em DMF (80 ml), e a
10 solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 5,9 g do composto titular. Os valores de propriedade
15 do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 378 $[M^+ + Na]$.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,19 and 1,41(s,9H), 1,30-1,49(m,3H), 1,80-1,95(m,1H),
20 1,95-2,10(m,1H), 2,15-2,40(m,2H), 4,27(q,J=7,6Hz,2H),
4,34 and 4,71(t,J=7,6Hz,1H), 4,40-4,50 and 4,85-4,97(m,1H), 7,05-
7,15(m,1H), 7,20-7,30(m,1H), 7,46-7,55(m,1H).

Síntese de t-butila (E)-(2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato

25 Adicionou-se boroidreto de lítio (1,45 g) a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (5,9 g) em tetraidrofurano (50 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato

foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,9 g de um composto de álcool. Adicionou-se DMSO (1,32 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,6 ml) em diclorometano (50 ml) a -70°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Uma solução do composto de álcool acima (3,9 g) em diclorometano (20 ml) foi adicionada por gotejamento à solução a -60°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (13 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,9 g de um composto de aldeído. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,754 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (3,43 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi adicionada a uma solução do aldeído acima (3,9 g) em DMF (10 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,5 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 390 $[M^{+}+Na]$.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-

metoxycarboniletil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 900 mg) a uma solução de (E)-(2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (4,5 g) em acetato de etila (100 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 4,1 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 392 [$M^+ + Na$].

RMN ^1H (CDCl₃) 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).

Síntese de (5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)hexaidropirrolidin-3-ona

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (10 ml) foi adicionada a uma solução de (2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (1,5 g) em acetato de etila (10 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 1,5 g de um óleo amarelo. O produto bruto foi dissolvido em etanol (10 ml). Adicionou-se a isto uma solução de hidróxido de sódio 5 N (10 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação foi resfriada a 0°C e neutralizada com ácido clorídrico 5 N. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (20 ml). Adicionou-se a isto cloreto de tionila (2,5 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (10 ml), seguido de adição de uma

solução de hidróxido de sódio 5 N (15 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e, depois, despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 770 mg do composto titular.

Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 238 [$M^+ + H$].

10 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, $J=8,8, 16,8$ Hz, 1H), 2,70-2,85(m, 1H), 4,03-4,18(m, 1H), 4,61(d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,89-7,02(m, 2H), 7,07-7,15(m, 1H).

15 Síntese de [(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexaidropirrolidin-2-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,162 ml) a uma solução de (5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)hexaidropirrolidin-3-ona (200 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,430 ml) em diclorometano (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (289 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 25 320 mg de um composto de iodo. Uma solução do composto de iodo resultante (320 mg) em fosfito de trietila (5 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 400 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 374 $[M^+ + H]$.

Síntese de (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirrolidin-3-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (56,8 mg) a uma solução mista
 5 de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (170 mg) e [(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-3-oxohexaidropirrolidin-2-il]fosfonato de etila obtido acima (400 mg) em tetraidrofurano (1 ml)-etanol (4 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a bicarbonato de sódio água - gelo, seguido de extração com
 10 acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 250 mg de um produto bruto do composto titular. O produto bruto resultante (20 mg) foi re-refinado por meio de uma
 15 coluna de resolução óptica preparativa (CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm), sistema de etanol-hexano) dando 8,4 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

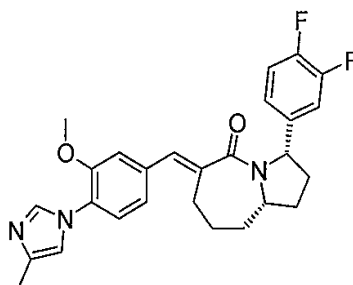
ESI-MS; m/z 436 $[M^+ + H]$.

20 RMN ¹H(CDCl₃) δ (ppm):

1,70-1,84(m,1H),2,11(dd,J=7,2,12,8Hz,1H),
 2,18(quinteto,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-
 25 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).

Exemplo 55

Síntese de (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirrololo[1,2-a]azepin-5-ona

Fórmula 41

Síntese (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-[(E)-4-metoxycarbonil-3-butenil]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Uma solução de (2S,5R)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metoxycarboniletil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (2,2 g) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de complexo de lítio alumínio (0,295 g) em tetraidrofurano (20 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos. Adicionou-se sequencialmente água (0,3 ml), uma solução de hidróxido de sódio a 15% (0,3 ml), e água (0,9 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. Em seguida, o sal inorgânico foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado dando 2,0 g de um composto de álcool. Adicionou-se DMSO (0,753 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (0,91 ml) em diclorometano (30 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Uma solução do composto de álcool resultante (2,0 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionada por gotejamento à solução de reação a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (6,9 ml) por gotejamento à solução de reação, que então foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 2,0 g de um composto de aldeído. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,306 g) a uma solução de fosfonoacetato de

trimetila (1,39 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi adicionada a uma solução do composto de aldeído resultante (2,0 g) em DMF (10 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,7 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 418 [$M^+ + Na$].

Síntese de (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,492 g) a uma solução de (2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-[(E)-4-metoxycarbonil-3-butenil]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (1,7 g) em acetato de etila (60 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante duas horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 1,7 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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, $J=7,2$ Hz, 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).

Síntese de (3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)octaidropirrólo[1,2-a]azepin-5-ona

(2S,5S)-2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-metoxycarbonilbutil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (1,7 g) foi dissolvido

em acetato de etila (10 ml). Adicionou-se a isto uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (17 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 1,5 g de um óleo amarelo. O valor de propriedade do
5 composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 298 $[M^+ + H]$.

O produto bruto (1,5 g) foi dissolvido em etanol (10 ml). Adicionou-se a isto uma solução de hidróxido de sódio 5 N (20 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação
10 foi resfriada a 0°C e neutralizada com ácido clorídrico 5 N. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (20 ml). Adicionou-se a isto cloreto de tionila (4,0 ml), e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em diclorometano (10 ml),
15 seguido de adição de uma solução de hidróxido de sódio 5 N (15 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de
20 cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,75 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 266 $[M^+ + H]$.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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

Síntese de [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctaidropirroló[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,164 ml) a uma solução de (3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)octaidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona (0,225 g) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,435 ml) em diclorometano (5,36 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,291 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,33 g de um composto de iodo. Uma solução do composto de iodo resultante (0,33 g) em fosfito de trietila (7 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 0,52 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 402 $[M^+ + H]$.

Síntese de (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidropirrol[1,2-a]azepin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,0668 g) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,20 g) e [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-5-oxooctaidropirrol[1,2-a]azepin-6-il]fosfonato de etila obtido acima (0,52 g) em tetraidrofurano (1 ml)-etanol (4 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a bicarbonato de sódio água - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,223 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

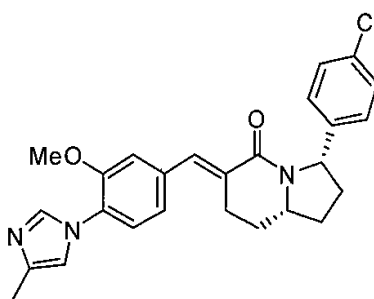
ESI-MS; m/z 464 $[M^+ + H]$. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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).

Exemplo 56

5 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 42



Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(4-clorofenil)-5-oxopentanoato de etila

10 A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS No. 128811-48-3; 4,0 g) em tetraidrofurano (100 ml), adicionou-se brometo de 4-clorofenilmagnésio (solução 1,0 M em éter de dietila; 17,1 ml), por gotejamento, a -40°C ao longo de 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma
15 hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 5,6 g do composto titular como
20 um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z392[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).

Síntese de (R)-5-(4-clorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(4-clorofenil)-5-oxopentanoato de etila (5,6 g) em acetato de etila (30 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 5,0 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (100 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (100 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,5 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

20 Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(4-clorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se boroidreto de sódio (1,05 g) a uma solução de (R)-5-(4-clorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (3,5 g) em metanol (80 ml)-ácido acético (20 ml) a -45°C ao longo de cinco minutos. A solução de reação foi agitada a -45°C a 0°C durante três horas. Adicionou-se uma solução de hidrogênio fosfato de dissódio à solução de reação. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato

de sódio água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 3,6 g de um óleo amarelo. Adicionou-se trietilamina (7,49 ml) e dicarbonato de di-*t*-butila (3,76 g) a uma solução do óleo resultante em diclorometano (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 3,3 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 376 [$M^+ + Na$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,17 and 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).

Síntese de (2S,5R)-2-(4-clorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se boroidreto de lítio (813 mg) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(4-clorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (3,3 g) em tetraidrofurano (50 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,0 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (1,09 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,24 ml) em diclorometano (40 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto, por gotejamento, uma solução do composto de álcool acima (3,0 g) em diclorometano (20 ml) a -60°C, e a solução de reação

foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (10,7 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,0 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,579 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (2,63 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos.

Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (3,0 g) em DMF (10 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,8 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 388 $[M^+ + Na]$. RMN ^1H (CDCl_3) 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, $J=8,4\text{Hz}$,2H),7,30(d, $J=8,4\text{Hz}$,2H).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (19,4 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(4-clorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (2,8 g) em acetato de etila (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi

concentrada sob pressão reduzida dando 2,5 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (1,97 ml) por gotejamento a uma solução do sólido amarelo resultante (2,5 g), ácido vinilacético (1,1 ml), e trietilamina (3,63 ml) em DMF (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado sequencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,2 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 334[$M^+ + H$].RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,30-3,20(m,6H),3,76and3,79(s,3H),4,60-5,20(m,4H),5,70-6,20(m,2H),6,90-7,40(m,5H).

Síntese de (3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (559 mg) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (2,2 g) em diclorometano (100 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (4 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,3 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(4-clorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (151 mg) a uma solução de
5 (3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (1,3 g) em metanol (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Óxido de platina foi removido da solução de reação por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de
10 cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,0 g do composto titular como um sólido castanho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

1,50-1,90(m,4H),1,90-2,10(m,2H),2,15-2,50(m,4H),3,52-
15 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).

Síntese de [(3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,763 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(4-clorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (1,0 g) e
20 N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (2,05 ml) em diclorometano (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (1,36 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de
25 etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante em fosfito de trietila (20 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação

foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 2,5 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 386 $[M^+ + H]$.

5 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (355 mg) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (875 mg) e [(3S,8aR)-3-(4-clorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila (2,5 g) em tetraidrofurano (8 ml)-etanol (30 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante cinco horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,43 g do composto titular como um sólido incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

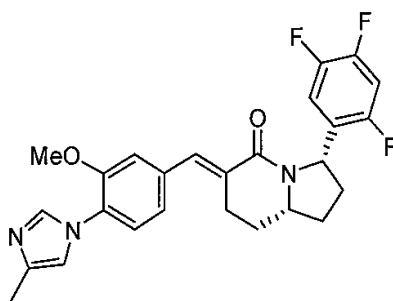
ESI-MS; m/z 448 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

1,66-1,88(m,3H),2,02-2,12(m,1H),2,26-2,40(m,2H),
20 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).

Exemplo 57

25 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 43



Síntese de (R)-2-t-butoxycarbonilamino-5-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etila

A uma suspensão de magnésio (0,452 g) em tetraidrofurano (20 ml), adicionou-se 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzeno (2,2 ml) por gotejamento a 55°C ao longo de 15 minutos, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solução foi adicionada por gotejamento a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,0 g) em tetraidrofurano (25 ml) a -40°C ao longo de 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,5 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

1,29(t, J=7,2Hz, 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=7,2Hz, 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).

Síntese de (R)-5-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (R)-2-t-butoxycarbonilamino-5-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etila (4,5 g)

em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 4,0 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (30 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (20 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 2,8 g do composto titular como um óleo amarelo claro. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 272 [$M^+ + H$].

Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se 10% de paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,95 g) a uma solução de (R)-5-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (2,8 g) em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante seis horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 2,8 g de um composto reduzido. Adicionou-se trietilamina (2,13 ml) e dicarbonato de di-t-butila (2,67 g) a uma solução do composto reduzido resultante em DMF (30 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,2 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,23 and 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).

5 Síntese de (2S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se boroidreto de lítio (0,863 g) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,2 g) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C, e a solução de
10 reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,3 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (1,35 ml) por
15 gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,63 ml) em diclorometano (40 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto uma solução do composto de álcool acima (3,3 g) em diclorometano (10 ml) por gotejamento a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se
20 trietilamina (11,2 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,3 g de um composto de aldeído como um óleo
25 amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,460 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (2,19 g) em DMF (30 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (3,3 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à

temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de
5 coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 3,3 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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-
10 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).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (17,8 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-
15 butila (3,3 g) em acetato de etila (20 ml) à mesma temperatura, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 2,7 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (2,22 ml) por gotejamento a uma
20 solução do sólido amarelo resultante (2,7 g), ácido vinilacético (1,23 ml), e trietilamina (4,07 ml) em DMF (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com a ácido clorídrico 1 N solução, bicarbonato de sódio saturado
25 água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,2 g do composto titular como um óleo amarelo. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

*Síntese de (3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,424 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (2,2 g) em diclorometano (40 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (8 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,0 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (84,9 mg) a uma solução de (3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (1,0 g) em metanol (30 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante quatro horas. Adicionou-se óxido de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,75 g do composto titular como um sólido castanho claro. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z270[M⁺+H].

Síntese de [(3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,476 ml) por gotejamento a
5 uma solução de (3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (0,75 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,39 ml) em diclorometano (20 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,85 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a
10 solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,1 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo (1,1 g) em fosfito de trietila
15 (6 ml) foi agitada a 130°C durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 2,0 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z406[M⁺+H].

20 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,265 g) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,60 g) e [(3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila (2,0 g) em
25 tetraidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de

cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,97 g do composto titular como um sólido incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

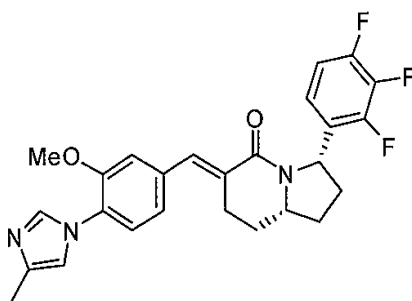
ESI-MS; m/z 468 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

5 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, $J=8,8$ Hz,1H),6,74-6,88(m,1H),6,88-
7,00(m,2H),7,06(s,1H),7,09(d, $J=8,0$ Hz, 1H),7,24-
7,34(m,1H),7,73(s,1H),7,70(s,1H).

10 Exemplo 58

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 44



15 Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etila

A uma suspensão de magnésio (0,452 g) em tetraidrofurano (20 ml), adicionou-se, por gotejamento, 1-bromo-2,3,4-trifluorobenzeno (2,21 ml) a 55°C ao longo de 15 minutos, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solução foi adicionada por gotejamento a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,0 g) em tetraidrofurano (25 ml) a -40°C ao longo de 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado

sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,2 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

10 Síntese de (R)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxopentanoato de etila (4,2 g) em acetato de etila (15 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 4,5 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (30 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 2,7 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 272 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

25 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,3,4-

trifluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,44 g) a uma solução de (R)-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (2,2 g) em acetato de etila (132 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 12 horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 2,20 g de um composto reduzido. Adicionou-se trietilamina (5,23 ml) e dicarbonato de di-t-butila (2,80 g) a uma solução do composto reduzido resultante em DMF (30,3 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,2 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,22 and 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 Hz, 2H), 4,25-5,25(m,2H), 6,90-7,05(m,1H), 7,70-7,90(m,1H).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Adicionou-se boroidreto de lítio (0,863 g) a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,2 g) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,3 g de um composto de

álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (1,12 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,26 ml) em diclorometano (40 ml) a -70°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto, por gotejamento, uma solução do composto de álcool acima (3,3 g) em diclorometano (10 ml) a -60°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (8,78 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,3 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,460 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (2,19 g) em DMF (30 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (3,3 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,8 g de (2S,5R)-2-(2,3,4-trifluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila como um óleo amarelo.

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (9,73 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(2,3,4-trifluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (1,8 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 1,8 g de um sólido amarelo.

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (1,21 ml) por gotejamento a uma solução do sólido amarelo resultante (1,8 g), ácido vinilacético (0,671 ml), e trietilamina (2,22 ml) em DMF (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado seqüencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,2 g do composto titular como um óleo amarelo. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z354[M⁺+H].

Síntese de (3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,231 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,3,4-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (1,2 g) em diclorometano (20 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (4 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,61 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z268[M⁺+H].RMN ¹H(CDCI₃)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=8,8Hz,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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (0,0596 g) a uma solução de
5 (3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (0,61 g) em metanol (30,5 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se óxido de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
10 meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,46 g do composto titular como um sólido castanho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 270 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

1,50-1,70(m,2H),1,74-1,90(m,2H),1,95-2,10(m,2H),2,16-
15 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).

Síntese de [(3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,316 ml) foi adicionado por
20 gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (0,46 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,877 ml) em diclorometano (11,5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,563 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à
25 mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,71 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante (0,71 g) em fosfito de trietila (4 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 2,0 g do composto titular. O valor de propriedade do
5 composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 406 [$M^+ + H$].

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,177 g) a uma solução mista
10 de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,40 g) e [(3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila (2,0 g) em tetraidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O
15 extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,506 g do composto titular como um sólido incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

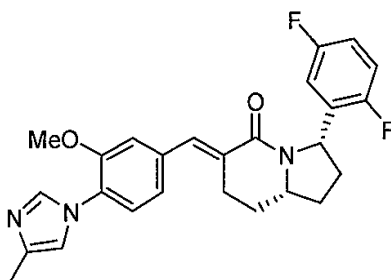
20 ESI-MS; m/z 468 [$M^+ + H$]. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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=8,8 Hz, 1H), 6,70-6,80(m,1H), 6,84-
6,96(m,2H), 7,02-7,12(m,2H), 7,20-
25 7,30(m,1H), 7,72(s,1H), 7,76(d, J=2,4 Hz, 1H).

Exemplo 59

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 45



Síntese de (R)-2-t-butoxycarbonilamino-5-(2,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etila

A uma suspensão de magnésio (0,569 g) em tetraidrofurano (20 ml), 1-bromo-2,5-difluorobenzeno (2,64 ml) foi adicionado por gotejamento a 55°C ao longo de 15 minutos, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Esta solução foi adicionada por gotejamento a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (5,0 g) em tetraidrofurano (25 ml) a -40°C ao longo de 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 5,7 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (R)-5-(2,5-difluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (25,9 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de etila (R)-2-t-butoxycarbonilamino-5-(2,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato (5,7 g) em acetato de etila (20,7 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada

durante uma hora à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 6,0 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (30 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 4,2 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 254 $[M^+ + H]$. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):
1,32(t, J=7,2 Hz, 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=7,2 Hz, 2H), 4,85-4,95(m, 1H), 7,00-7,15(m, 2H), 7,70-7,80(m, 1H).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Adicionou-se boroidreto de sódio (0,99 g) a uma solução de (R)-5-(2,5-difluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (3,3 g) em metanol (40 ml)-ácido acético (10 ml) a -60°C ao longo de 15 minutos. A solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio à solução de reação. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a extração com acetato de etila, lavado com bicarbonato de sódio água, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo foi concentrado sob pressão reduzida dando 3,3 g de um óleo amarelo. Adicionou-se trietilamina (7,06 ml) e dicarbonato de di-t-butila (3,55 g) a uma solução do óleo resultante em diclorometano (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com

salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,2 g de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico como um óleo amarelo.

Adicionou-se boroidreto de lítio (1,03 g) a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,2 g) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,3 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (1,24 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,4 ml) em diclorometano (50 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto uma solução do composto de álcool acima (3,3 g) em diclorometano (10 ml) a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (9,12 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,4 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,524 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (2,58 g) em DMF (30 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (3,4 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água,

seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 3,7 g de (2S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila como um óleo amarelo.

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução do éster resultante (3,7 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 3,8 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (2,48 ml) por gotejamento a uma solução do sólido amarelo resultante (3,8 g), ácido vinilacético (1,38 ml), e trietilamina (4,56 ml) em DMF (37 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado sequencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,6 g do composto titular como um óleo amarelo. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 336 [$M^+ + H$].

Síntese de (3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,594 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (4,6 g) em diclorometano (60 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas.

A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (8 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,3 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z250[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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (0,127 g) a uma solução de (3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (1,3 g) em metanol (65 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se óxido de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,2 g do composto titular como um sólido castanho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z252[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).

Síntese de [(3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,884 ml) por gotejamento a

uma solução de (3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (1,2 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (2,46 ml) em diclorometano (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (1,58 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,8 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante (1,8 g) em fosfito de trietila (9,0 ml) foi agitada a 130°C durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 4,1 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z388[M⁺+H].

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,443 g) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (1,0 g) e [(3S,8aR)-3-(2,5-difluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de etila (4,1 g) em tetraidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,85 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

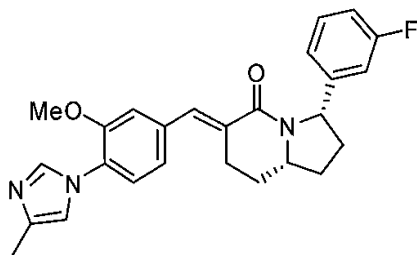
ESI-MS;m/z450[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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=8,8Hz,1H),6,66-6,74(m,1H),6,84-
 6,94(m,1H),6,95(s,1H),6,97-7,08(m,1H),
 5 7,07(s,1H),7,08(d,J=8,0Hz,1H),7,27(d,J=8,0Hz,1H), 7,73(s,1H),7,78(s,1H).

Exemplo 60

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 46



10 Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3-fluorofenil)-5-oxopentanoato de etila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,0 g) em tetraidrofurano (100 ml), adicionou-se brometo de 3-fluorofenilmagnésio (solução 1,0 M em tetraidrofurano; 17,1 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de 10 minutos, e a
 15 solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração da solução de reação com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O
 20 resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 5,5 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (R)-5-(3-fluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Adicionou-se por gotejamento uma solução de ácido clorídrico
 5 4 N em acetato de etila (25 ml) a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3-fluorofenil)-5-oxopentanoato de etila (5,5 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 5,0 g de um óleo amarelo.
 10 Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (30 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob
 15 pressão reduzida dando 3,5 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 236 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

1,32(t,J=7,2Hz,3H),2,18-2,43(m,2H),2,90-3,03(m,1H),3,08-
 3,20(m,1H),4,25(q,J=7,2Hz,2H),4,85-4,95(m,1H),7,10-
 20 7,20(m,1H),7,38(dd,J=8,0,14,0Hz,1H), 7,55-7,70(m,2H).

Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de (2R,5S)-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,50 g)
 a uma solução de (R)-5-(3-fluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de
 25 etila (3,5 g) em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante quatro horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 3,5 g de um composto reduzido. Adicionou-se trietilamina (7,51 ml) e dicarbonato de di-t-

butila (4,47 g) a uma solução do composto reduzido resultante em DMF (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,2 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

10 1,17 and 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).

Síntese de (2S,5R)-2-(3-fluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

15 Adicionou-se boroidreto de lítio (1,03 g) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (4,2 g) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,7 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (1,42 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,61 ml) em diclorometano (80 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto, por gotejamento, uma
20 solução do composto de álcool acima (3,7 g) em diclorometano (10 ml) a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (10,5 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O

extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 3,8 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,524 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (2,82 g) em DMF (25 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (3,8 g) em DMF (25 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,0 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):
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).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (32,1 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(3-fluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (4,0 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 3,8 g de um sólido amarelo. Adicionou-se por gotejamento cianofosfonato de dietila (2,81 ml) a uma solução do sólido amarelo resultante (3,8 g), ácido vinilacético (1,56 ml), e trietilamina (5,17 ml) em DMF (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante duas horas. A solução de reação foi

despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado seqüencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,7 g do composto titular como um óleo amarelo. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 318 [$M^+ + H$].

10 Síntese de (3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,304 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (1,2 g) em diclorometano (40 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (4 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,60 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 232 [$M^+ + H$]. RMN ^1H (CDCl₃) 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=8,8Hz, 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).

25 Síntese de (3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (0,0786 g) a uma solução de (3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (0,60 g) em metanol (30 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se óxido

de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,560 g do composto titular como um sólido castanho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

10 Síntese de [(3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,444 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (0,539 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,20 ml) em diclorometano (27 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,792 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,85 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante (0,85 g) em fosfito de trietila (10 ml) foi agitada a 130°C durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 1,9 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

25 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,217 g) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,49 g) e dietila [(3S,8aR)-3-(3-fluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato (1,9 g) em tetraidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), e a solução de reação foi agitada sob
 5 proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila)
 10 dando 0,76 g do composto titular como um sólido incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

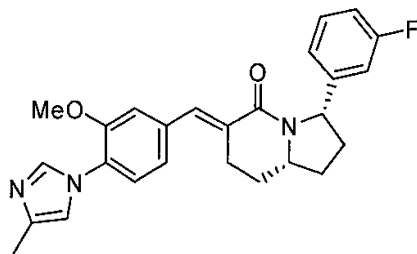
ESI-MS; m/z 432 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

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-
 15 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).

Exemplo 61

20 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 47



Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxopentanoato de etila

A uma solução de diisopropilamina (0,653 ml) em tetraidrofurano (30 ml), n-butil lítio (1,57 M solução em hexano, 2,97 ml) adicionou-se, a -78°C , ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 20 minutos. 2,6-Difluoropiridina (0,388 ml) foi adicionada por gotejamento à solução a -78°C , e a solução de reação foi agitada a -78°C durante três horas. Uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,0 g) em tetraidrofurano (5,0 ml) foi adicionada por gotejamento a esta solução a -78°C , e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C , seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,2 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

1,30(t, $J=7,2\text{Hz}$, 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, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,30-4,45(m, 1H), 5,05-5,20(m, 1H), 6,95(dd, $J=2,4,8,0\text{Hz}$, 1H), 8,50(q, $J=8,0\text{Hz}$, 1H).

20 Síntese de (R)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (6,0 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de etila (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxopentanoato (1,2 g) em acetato de etila (50 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 1,0 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (30 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (20 ml), e a solução de

reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,0 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 255 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,32(t, $J=7,2$ Hz, 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, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,85(t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,90(dd, $J=2,8, 8,0$ Hz, 1H), 8,67(q, $J=8,0$ Hz, 1H).

Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se 10% de paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,10 g) a uma solução de (R)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (0,90 g) em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante seis horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 0,90 g de um composto reduzido.

Adicionou-se trietilamina (1,93 ml) e dicarbonato de di-t-butila (1,15 g) a uma solução do composto reduzido resultante em DMF (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,68 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,22 and 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, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,20-5,40 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 8,50-8,75 (m, 1H).

5 Síntese de (2S,5R)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se hidreto de lítio alumínio (43,6 mg) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (0,68 g) em tetraidrofurano (30 ml) a -40°C , e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi novamente resfriada a -40°C . Adicionou-se hidreto de lítio alumínio (66 mg) à solução de reação, que então foi agitada a -40°C a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se sequencialmente água (0,13 ml), uma solução de hidróxido de sódio a 15% (0,15 ml), e água (0,39 ml) foram adicionados sequencialmente à solução de reação a 0°C , e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A matéria insolúvel na mistura foi removida por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 0,63 g de um composto de álcool como um óleo amarelo.

DMSO (0,399 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (0,455 ml) em diclorometano (20 ml) a -70°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto, por gotejamento, uma solução do composto de álcool (0,75 g) em diclorometano (5 ml) a -60°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (3,93 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,80 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro.

Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,113 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (0,609 g) em DMF (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (0,80 g) em DMF (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,85 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (6,07 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (0,85 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 0,85 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (0,598 ml) por gotejamento a uma solução do sólido amarelo resultante (0,85 g), ácido vinilacético (0,334 ml), e trietilamina (1,1 ml) em DMF (20 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi

lavado com salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,58 g do composto titular como um óleo amarelo. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 337 [$M^+ + H$].

Síntese de (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,147 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,6-difluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (0,58 g) em diclorometano (20 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (4 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,314 g do composto titular as sólido marrom. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (35,1 mg) a uma solução de (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (0,314 g) em metanol (20 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Óxido

de platina foi removido da solução de reação por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,30 g do composto titular como um sólido castanho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 253 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

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).

10 Síntese de [(3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,23 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)hexaidroindolizin-5-ona (0,30 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,617 ml) em diclorometano (15 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,409 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,45 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante (0,45 g) em fosfito de trietila (10 ml) foi agitada a 130°C durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 1,0 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 389 $[M^+ + H]$.

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,106 g) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,24 g) e dietila [(3S,8aR)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato (1,0 g) em tetraidrofurano (4 ml)-etanol (16 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,42 g do composto titular como um sólido incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

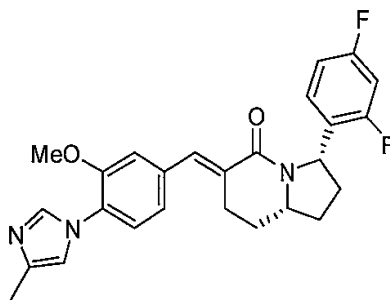
ESI-MS; m/z 451 [M⁺+H]. RMN ¹H(CDCl₃) δ(ppm):

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).

Exemplo 62

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 48



Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(2,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etila

A uma suspensão de magnésio (736 mg) em tetraidrofurano

(20 ml), adicionou-se por gotejamento 1-bromo-2,4-difluorobenzeno (3,42 ml) a 45°C ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Esta solução foi adicionada por gotejamento a uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (6,0 g) em tetraidrofurano (50 ml) a -40°C ao longo de 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida.

10 O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 7,5 g do composto titular como um óleo incolor.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

1,29(t, J=7,2Hz, 3H), 1,42(s, 9H), 1,95-2,10(m, 1H), 2,20-
 15 2,35(m, 1H), 2,95-3,20(m, 2H), 4,21(q, J=7,2Hz, 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).

Síntese de (R)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (42,9 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(2,4-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etila (8,1 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 7,0 g de um óleo amarelo.

25 Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (100 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (100 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob

pressão reduzida dando 5,1 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 254 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,32(t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,15-2,29(m, 1H), 2,30-2,40(m, 1H), 2,95-
5 3,10(m, 1H), 3,10-3,25(m, 1H), 4,25(q, $J=7,2$ Hz, 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).

Síntese de 1-t-butil éster 2-etila éster de ácido (2R,5S)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se 10% de paládio-carbono (contendo 50% de
10 água, 800 mg) a uma solução de (R)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (5,1 g) em acetato de etila (100 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante oito horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida
15 dando 5,0 g de um composto reduzido.

Adicionou-se trietilamina (10,7 ml) e dicarbonato de di-t-butila (6,42 g) a uma solução do composto reduzido resultante em DMF (50 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de
20 extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 7,4 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

25 RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,20 and 1,42(s, 9H), 1,20-1,40(m, 3H), 1,84-2,10(m, 2H), 2,16-
2,42(m, 2H), 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).

Síntese de (2S,5R)-2-(2,4-difluorofenil)-5-[(E)-(2-

metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se boroidreto de lítio (1,82 g) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (7,4 g) em tetraidrofurano (100 ml) a 0°C, e a solução de reação
5 foi agitada à temperatura ambiente durante cinco horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 6,5 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (2,36 ml) por
10 gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (2,69 ml) em diclorometano (100 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Adicionou-se a isto, por gotejamento, uma solução do composto de álcool acima (6,5 g) em diclorometano (20 ml) a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos.
15 Adicionou-se trietilamina (23,2 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 6,5 g de um composto de aldeído
20 como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,92 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (4,95 g) em DMF (50 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (6,5 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à
25 temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 4,74 g do

composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,10-1,50(m,9H),1,78-1,92(m,2H),2,06-2,22(m,1H),2,28-
 5 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).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

10 Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(2,4-difluorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de t-butila (2,8 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A solução de reação foi
 15 concentrada sob pressão reduzida dando 2,5 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (1,97 ml) por gotejamento a uma solução do sólido amarelo resultante (2,5 g), ácido vinilacético (1,1 ml), e trietilamina (3,63 ml) em DMF (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante duas horas. A solução de reação foi
 20 despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado sequencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e depois secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de
 25 heptano-acetato de etila) dando 1,9 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z336[M^+H].RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,66-3,20(m,6H),3,76and 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).

Síntese de (3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (481 mg) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (1,9 g) em diclorometano (50 ml), e a solução de reação
 5 foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante cinco horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (4 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o
 10 resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,85 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

1,68-1,84(m,1H),1,86(dd, $J=6,4,12,8Hz$,1H),2,06-
 15 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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (95 mg) a uma solução de
 20 (3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (0,85 g) em metanol (40 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se óxido de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
 25 meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,72 g do composto titular como um sólido castanho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 252 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

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).

Síntese de [(3S,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila

5 Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,551 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (0,72 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,48 ml) em diclorometano (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,982 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à
10 mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,3 g de um composto de iodo.

15 Uma solução do composto de iodo resultante (1,3 g) em fosfito de trietila (23,2 ml) foi agitada a 130°C durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 1,8 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

20 ESI-MS;m/z388[M⁺+H].

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (406 mg) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (550 mg) e [(3S,8aR)-
25 3-(2,4-difluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila (1,8 g) em tetraidrofurano (5 ml)-etanol (20 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e,

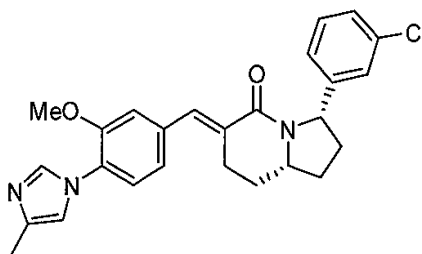
então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,76 g do composto titular como um sólido incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 ESI-MS; m/z 450 $[M^+ + H]$. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):
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 =8,8Hz,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 =8,0Hz,1H),7,26(d, J =8,0Hz,1H),7,72(s,1H),
10 7,77(d, J =2,4Hz,1H).

Exemplo 63

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 49



15 Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3-clorofenil)-5-oxopentanoato de etila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (2,0 g) em tetraidrofurano (100 ml), adicionou-se brometo de 3-clorofenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano; 17,1 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de 20 minutos, e a
20 solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,5 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,28(t,J=7,2Hz,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=7,2Hz,2H),4,30-4,45(m,1H),5,20-5,30(m,1H),7,41(t,J=8,0Hz,1H),7,54(d,J=8,0Hz,1H),7,82(d,J=8,0Hz,1H),7,92(t,J=2,0Hz,1H).

10 Síntese de (R)-5-(4-clorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3-clorofenil)-5-oxopentanoato de etila (2,5 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 2,0 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (100 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (100 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi submetida a extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,5 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z252[M^+ +H].RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,32(t,J=7,2Hz,3H),2,15-2,45(m,2H),2,90-3,05(m,1H),3,05-3,20(m,1H),4,25(q,J=7,2Hz,2H),4,85-4,95(m,1H),7,35(t,J=8,0Hz,1H),7,40-7,45(m,1H),7,74(td,J=1,6,8,0Hz,1H), 7,90(t,J=1,6Hz,1H).

Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(3-clorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se boroidreto de sódio (0,451 g) a uma solução de etila (R)-5-(3-clorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato (1,5 g) em metanol (40 ml)-ácido acético (10 ml) a -45°C ao longo de cinco minutos. A solução de reação foi agitada a -45°C a 0°C durante três horas. Adicionou-se
5 uma solução de hidrogênio fosfato de sódio à solução de reação. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a extração com diclorometano, e o extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro. O extrato foi concentrado dando 1,4 g de um composto reduzido. Adicionou-se
10 trietilamina (3,21 ml) e dicarbonato de di-*t*-butila (1,61 g) a uma solução do composto reduzido (1,4 g) em diclorometano (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então,
15 concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,7 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

20 1,17 and 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).

Síntese de (2S,5R)-2-(3-clorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

25 Adicionou-se boroidreto de lítio (394 mg) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(3-clorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,6 g) em tetraidrofurano (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi adicionada a água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato

foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,6 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (0,619 ml) por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (0,66 ml) em diclorometano (40 ml) a – 70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante três minutos. Uma solução do composto de álcool acima (1,6 g) em diclorometano (20 ml) foi adicionada a isto, por gotejamento, a –60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (5,72 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a –60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 1,6 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,309 g) a uma solução de fosfonoacetato de trimetila (1,4 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (1,6 g) em DMF (10 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,34 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 388 $[M^+ + Na]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,00-1,50(m,9H),1,60-1,95(m,2H),2,05-2,45(m,2H),
3,73and3,78(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).

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (10 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(3-clorofenil)-5-[(E)-(2-metoxycarbonilvinil)]pirrolidina-1-carboxilato de metila (1,34 g) em acetato de etila (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 1,0 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (2,29 ml) por gotejamento a uma solução do sólido amarelo resultante (1,0 g), ácido vinilacético (1,27 ml), e trietilamina (4,22 ml) em DMF (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado sequencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,72 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 334 [$M^+ + H$]. RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,20-3,20(m,6H), 3,76 and 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).

Síntese de (3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,45 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (0,72 g) em diclorometano (40 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante três horas. A

solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (1 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,36 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 248 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(3-clorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se óxido de platina (42,4 mg) a uma solução de (3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (0,36 g) em metanol (30 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se óxido de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,32 g do composto titular como um óleo amarelo claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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

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).

Síntese de [(3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,244 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(3-clorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (0,32 g) e

N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,657 ml) em diclorometano (20 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,435 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,50 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante (0,50 g) em fosfíto de trietila (6,0 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 0,52 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 386 $[M^+ + H]$.

15 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se hidróxido de lítio (0,142 g) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,28 g) e [(3S,8aR)-3-(3-clorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila (0,52 g) em tetraidrofurano (1 ml)-etanol (4 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,438 g do composto titular como um óleo incolor. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 448 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

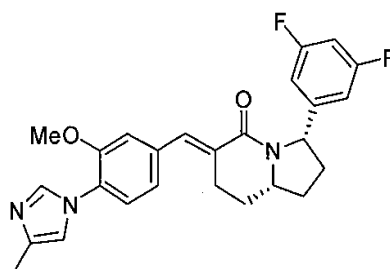
1,70-1,90(m,3H),2,02-2,14(m,1H),2,25-2,40(m,2H),

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).

Exemplo 64

5 Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 50



Síntese de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato de etila

10 A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (3,0 g) em tetraidrofurano (70 ml), adicionou-se brometo de 3,5-difluorofenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano; 25,7 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C a 0°C durante uma hora. Adicionou-se
15 água à solução em porções pequenas a 0°C, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 3,0 g do composto titular como um óleo amarelo claro.
20 Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (R)-5-(3,5-difluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de etila (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-(3,5-difluorofenil)-5-oxopentanoato (3,0 g) em acetato de etila (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 2,0 g de um óleo amarelo. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água (50 ml) por gotejamento a uma solução do produto bruto em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 2,0 g do composto titular como um óleo vermelho claro. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 254 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:

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).

20 Síntese de 1-t-butil éster 2-etila éster de ácido (2R,5S)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se 10% de paládio-carbono (contendo 50% de água, 0,441 g) a uma solução de (R)-5-(3,5-difluorofenil)-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etila (2,0 g) em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante quatro horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 2,0 g de um composto reduzido como um óleo amarelo.

Adicionou-se trietilamina (2,93 ml) e dicarbonato de di-t-

butila (3,07 g) a uma solução do composto reduzido resultante em DMF (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,7 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

10 1,20 and 1,42(s,9H), 1,16-1,50(m,3H), 1,84-2,12(m,2H), 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).

Síntese de (2S,5R)-2-(3,5-difluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

15 Adicionou-se boroidreto de lítio (0,687 g) a uma solução de 1-*t*-butil éster 2-etil éster de ácido (2R,5S)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (2,7 g) em tetraidrofurano (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato
20 foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 2,7 g de um composto de álcool como um óleo amarelo. Adicionou-se DMSO (1,14 ml) foi adicionado por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,39 ml) em diclorometano (40 ml) a -70°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura
25 durante três minutos. Adicionou-se a isto uma solução do composto de álcool acima (2,7 g) em diclorometano (20 ml) por gotejamento a -60°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 15 minutos. Adicionou-se trietilamina (11,3 ml) por gotejamento à solução, e a solução de reação foi agitada a -60°C a 0°C durante 30 minutos. A solução de reação foi despejada

em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 2,7 g de um composto de aldeído como um óleo amarelo claro. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,521 g) a uma
 5 solução de fosfonoacetato de trimetila (2,37 g) em DMF (20 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução do aldeído acima (2,7 g) em DMF (10 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi despejada
 10 em água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,4 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do
 15 composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

20 Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de (2S,5R)-2-(3,5-difluorofenil)-5-((E)-2-metoxycarbonilvinil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butila (1,2 g) em acetato de etila (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 50°C durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida dando 1,0 g de um sólido amarelo. Adicionou-se cianofosfonato de dietila (2,05 ml) por gotejamento a uma
 25 solução do sólido amarelo resultante (1,0 g), ácido vinilacético (1,14 ml), e

trietilamina (3,78 ml) em DMF (30 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante uma hora. A solução de reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado seqüencialmente com uma solução de ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, e então secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,78 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z336[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

1,20-3,16(m,6H),3,76and3,80(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).

Síntese de (3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (0,487 g) a uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de metila (0,78 g) em diclorometano (70 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante três horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,44 g do composto titular como um óleo castanho. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z250[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).

Síntese de (3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)hexaidroindolizin-5-

ona

Adicionou-se óxido de platina (20 mg) a uma solução de (3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-3-ona (0,17 g) em metanol (25 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Adicionou-se óxido de platina na solução de reação foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,167 g do composto titular como um óleo amarelo. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 252 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) 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=9,2Hz,1H),6,55-6,70(m,3H).

Síntese de [(3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,128 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (0,167 g) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,341 ml) em diclorometano (20 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (0,228 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 40 minutos. A solução de reação foi adicionada a solução de tiosulfato de sódio - gelo, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 0,25 g de um composto de iodo.

Uma solução do composto de iodo resultante (0,25 g) em fosfito de trietila (6,25 ml) foi agitada a 130°C durante duas horas. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando 0,40 g do composto titular. O valor de propriedade do

composto é como a seguir.

ESI-MSm/z388[M⁺+H].

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

- 5 Adicionou-se hidróxido de lítio (56,8 mg) a uma solução mista de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (0,12 g) e [(3S,8aR)-3-(3,5-difluorofenil)-5-oxooctaidroindolizin-6-il]fosfonato de dietila (0,25 g) em tetraidrofurano (1,0 ml)-etanol (4,0 ml), e a solução de reação foi agitada sob proteção da luz à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de
10 reação foi despejada em água gelada, seguido de extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 0,22 g do composto titular como um óleo incolor. Os
15 valores de propriedade do composto são como a seguir.

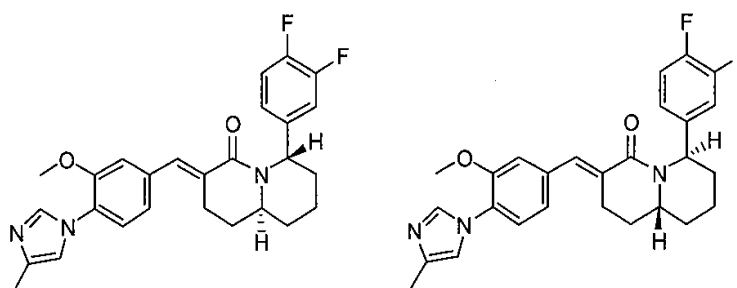
ESI-MS;m/z450[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

- 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=9,2Hz,1H),6,62-
20 6,76(m,3H),6,94(s,1H),7,06(s,1H),7,08(d,J=8,0Hz,1H),
7,26(d,J=8,0Hz,1H),7,72(d,J=1,2Hz,1H), 7,76(d,J=2,0Hz,1H).

Exemplos 65 e 66

- Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona e (E)-
25 (6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 51



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

A uma suspensão de magnésio (1,38 g) e uma pequena quantidade de uma peça de iodo em éter de dietila anidro (70 ml), adicionou-se 1-bromo-3,4-difluorobenzeno (10 g) por gotejamento em uma atmosfera de nitrogênio enquanto se aquecia em refluxo. Quando a reação iniciou, o vaso de reação foi removido do banho de óleo. O 1-bromo-3,4-difluorobenzeno restante foi adicionado por gotejamento de tal forma que a mistura de reação foi posta em refluxo ligeiramente, seguido de por meio de agitação à temperatura ambiente durante três horas. Adicionou-se uma solução de 4-metoxipiridina (6,8 ml) em THF (50 ml) à mistura de reação. À mistura de reação adicionou-se cloreto de 4-bromobutirila (6 ml) por gotejamento a -25°C ao longo de 15 minutos, e a mistura de reação foi agitada adicionalmente durante uma hora. Adicionou-se ácido clorídrico aquoso 5 N (30 ml) à mistura de reação, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 11,1 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (6S*,9aS*)-4-(3,4-difluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona

Obteve-se 5,46 g do composto titular de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4-difluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (11,1 g) da mesma maneira que nos Exemplos 13 e 14. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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).

Síntese de (6S*,9aS*)-6-(3,4-difluorofenil)octaidroquinolizino-4-ona

Obteve-se 2,11 g do composto titular de (6S*,9aS*)-4-(3,4-difluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (3 g) da mesma maneira que nos Exemplos 13 e 14. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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).

Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizino-4-ona e (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizino-4-ona

Obteve-se 2,59 g de um racemizado mistura do composto titular de (6S*,9aS*)-6-(3,4-difluorofenil)octaidroquinolizino-4-ona (2,11 g) da mesma maneira que nos Exemplos 21 e 22. O racemizado foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano:etanol = 55:45; taxa de fluxo: 10

ml/min) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 24 minutos (835 mg) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 29 minutos (823 mg).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 24 minutos (Exemplo 65) são como a seguir.

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-
10 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 29 minutos (Exemplo 66) são como a seguir.

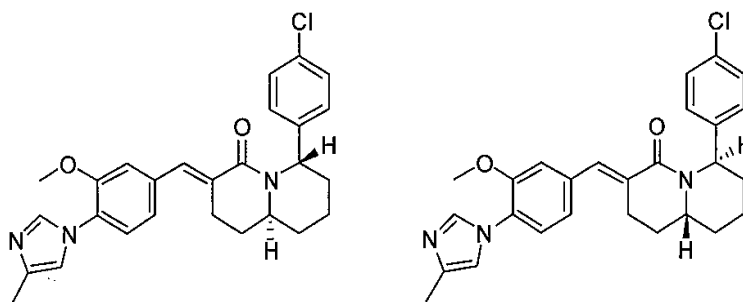
15 RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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).

20 Exemplos 67 e 68

Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

25 Fórmula 52



Síntese de (6S*,9aS*)-6-(4-clorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se (6S*,9aS*)-4-(4-clorofenil)hexaidroquinolizin-2,6-diona (15,8 g) de 4-metoxipiridina (14,2 ml) da mesma maneira que nos Exemplos 13 e 14. Obteve-se 2,26 g do composto titular de 3 g do composto resultante da mesma maneira que nos Exemplos 13 e 14. Os valores de

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

10 Síntese de (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 3,1 g de um racemizado mistura do composto titular de (6S*,9aS*)-6-(4-clorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (2,26 g) da mesma maneira que nos Exemplos 21 e 22. O racemizado foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano:etanol = 50:50; taxa de fluxo: 10 ml/min) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (1,02 g) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 32 minutos (1,13 g).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (Exemplo 67) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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-
5 7,04(m,2H),7,19-7,34(m,4H),7,72(d,J=1,6Hz,1H), 7,83(s,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 32 minutos (Exemplo 68) são como a seguir.

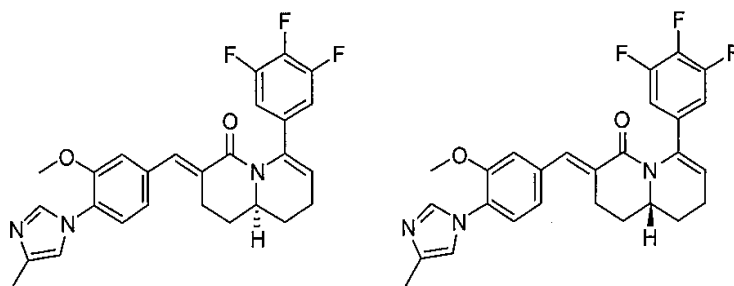
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

10 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).

Exemplos 69 e 70

15 Síntese de (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona e (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 53



20 Síntese de (S*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aS*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona obtida nos Exemplos 13 e 14 (3,57 g) em THF (30 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (3,2 ml) e

cloreto de metanossulfonila (1,3 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se t-butóxido de potássio (3,9 g) e THF (60 ml) à mistura de reação, e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 80 minutos e deixada resfriar. Em seguida, adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,65 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona e (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 1,1 g de um racemizado mistura do composto titular de (S*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (1,02 g) da mesma maneira que nos Exemplos 21 e 22. O racemizado foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano:etanol = 50:50; taxa de fluxo: 10 ml/min) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 18 minutos (202 mg) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (216 mg).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 18 minutos (Exemplo 69) são como a seguir.

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).

5 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (Exemplo 70) são como a seguir.

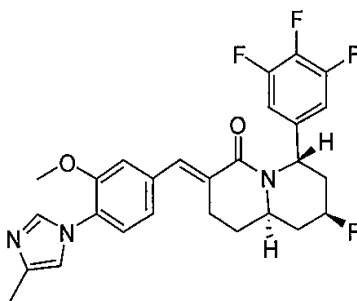
RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,55-1,65(m,1H),1,71-1,82(m,2H),2,06-2,13(m,1H),
10 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).

Exemplo 71

15 Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 54



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

Obteve-se 1,02 g do composto titular de 4-metoxipiridina
20 (1,52 ml), brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,3 M em THF, 50 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (1,74 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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=8,0Hz,1H),5,98(brs,1H),6,82-6,90(m,2H),7,72(brs,1H).

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

Obteve-se 331 mg do composto titular de 1-(4-bromobutiril)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (1,15 g), hidreto de tributil-estanho (973 μl), e AIBN (201 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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), 15 3,52-3,59(m,1H),6,45(brd,J=7,2Hz,1H),6,88-6,92(m,2H).

Síntese de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizino-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona (331 mg) em metanol (10 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (64,1 mg) à solução de reação, que então foi agitada durante uma hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de 25 magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 340 mg de um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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,1/2H),5,91(brd,J=6,4Hz,1/2H),6,15(brd,J=4,8Hz, 1/2H),6,80-
6,94(m,2H).

Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-
5 (3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-
butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-
trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (171 mg) em DMF (5,0 ml) foi
resfriada a 0°C. Adicionou-se seqüencialmente imidazol (233 mg), TBSCl
10 (258 mg), e DMAP (6,98 mg) à solução de reação, que então foi agitada à
temperatura ambiente durante 4,5 horas. Adicionou-se água e acetato de etila
à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica
resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro,
e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio
15 de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de
heptano-acetato de etila) dando (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-
(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (103 mg) e (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-
butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona(60,5 mg).

Os valores de propriedade de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-
20 butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como
a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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-
25 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)

Os valores de propriedade de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-
butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como
a seguir.

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-
5 3,76(m,1H),6,06(brs,1H),6,72-6,76(m,2H).

Síntese de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 153 μl) a uma
10 solução de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (47,7 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (24,9 mg) em THF (1 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada
15 adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 27,2 mg de um produto de adição química de aldol bruto.

20 Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (27,2 mg) em cloreto de metileno (1,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (48,2 μl) e cloreto de metanossulfonila (13,4 μl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 50 mg) e etanol
25 (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de

coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 21,0 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

5 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(bris,1H),7,02-7,06(m,2H),7,26-7,30(m,1H),7,81(bris,1H),7,84(s,1H).

10 Síntese de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 68,6 μl) a uma solução de (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (21,0 mg) em THF (1,0 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 11,5 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (11,5 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,8 minutos (4,9 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,0 minutos (4,4 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,8 minutos são como a seguir.

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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 6,0 minutos são como a seguir.

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).

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se trifluoreto de dietilamino-enxofre (13,2 µl) a uma solução de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona que é um composto opticamente ativo obtido acima com um tempo de retenção de 4,8 minutos (10 mg) em diclorometano (2,0 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante duas horas. Adicionou-se gelo picado e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 5,9 mg do composto opticamente ativo titular. Os valores de propriedade do composto opticamente ativo são como a seguir.

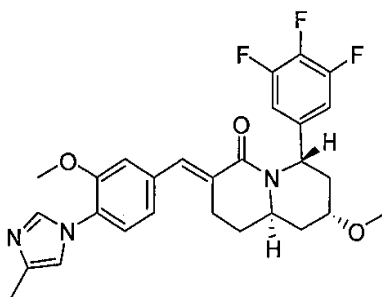
RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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=7,6Hz,1H),6,94-7,06(m,5H),7,29(d,J=8,0Hz,1H),7,85(s,1H),7,90(s,1H).

Exemplo 72

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-8-metóxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 55



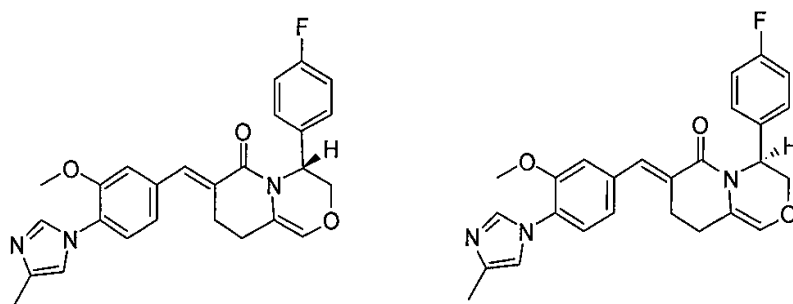
Adicionou-se hidreto de sódio (4,0 mg) e iodometano (6,3 µl) a uma solução de (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidroxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona que é um composto opticamente ativo obtido no Exemplo 71 com um tempo de retenção de 4,8 minutos (10 mg) em THF (2,0 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 3,05 mg do composto opticamente ativo titular. Os valores de propriedade do composto opticamente ativo são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃)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).

Exemplos 73 e 74

Síntese de (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Fórmula 56Síntese de 2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol

Obteve-se 6,90 g do composto titular de 4-fluoro-DL-fenilglicina (10,0 g) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58(13), p.3568-3571. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,91(bris,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).

10 Síntese de (3R*,5S*,8aR*)-3-(4-fluorofenil)hexaidrooxazolo[3,2-a]piridina-5-carbonitrila

Obteve-se 4,09 g do composto titular de 2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol obtido acima (6,9 g) de acordo com o método descrito em Organic Synthesis, 1992, vol.70, p.54. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

20

Síntese de (S*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]-6-oxopiperidino-2-carbonitrila

Obteve-se 1,17 g do composto titular de (3R*,5S*,8aR*)-3-(4-

fluorofenil)hexaidrooxazolo[3,2-a]piridina-5-carbonitrila obtido acima (4,09 g) de acordo com o método descrito em European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

5 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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).

Síntese de (R*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidino-2-carboxilato de etila

10 Uma solução de (S*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidino-2-carbonitrila (1,17 g) em etanol-ácido clorídrico saturado (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. Adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio e clorofórmio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi
15 lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 290 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a
20 seguir.

 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:
 1,30(t,J=7,2Hz,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=7,2Hz,2H),6,08(dd,J=3,6,9,2Hz,1H),7,02-
25 7,08(m,2H),7,20-7,23(m,2H).

Síntese de (R*)-4-(4-fluorofenil)-1-hidroxiexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se boroidreto de sódio (70,9 mg) a uma solução de (R*)-1-[(R*)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-oxopiperidino-2-carboxilato

de etila (290 mg) em metanol (5,0 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante uma hora e 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 183 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):
 1,46-1,68(m,2H),1,76-1,90(m,1H),1,90-2,00(m,1/3H),2,08-
 2,18(m,2/3H),2,36-2,56(m,2H),2,89(brs,1/3H),3,25-
 3,33(m,4/3H),3,54(t,7,6Hz,1/3H),3,99(dd,J=4,4,12,4Hz,
 2/3H),4,12(d,J=12Hz,1/3H),4,39(dd,J=2,4,12,4Hz,2/3H),
 15 4,48(dd,J=3,6,J=12Hz,1/3H),4,61(dd,J=5,2,8,0Hz,2/3H), 4,94-
 4,97(m,1/3H),5,71-5,74(m,2/3H),5,82(brs, J=3,6Hz,1/3H),6,99-
 7,05(m,2H),7,47-7,53(m,2H).

Síntese de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetraidro-7H-
pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (4R*,9aR*)-4-(4-
 20 fluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se trietilsilano (5,5 ml) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (442 μl) a uma solução de (R*)-4-(4-fluorofenil)-1-hidroxiexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (324 mg) em diclorometano (10 ml), e a solução de reação foi reagida à temperatura ambiente durante 1,5
 25 hora. Em seguida, a solução de reação foi aquecida a 60°C e agitada durante duas horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de

coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -
 > sistema de acetato de etila-metanol) dando 69,2 mg de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e 52,8 mg de
 (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona. As
 5 propriedades físicas de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-
 c][1,4]oxazin-6-ona são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,86-1,93(m,2H),2,38-2,42(m,2H),2,54-
 2,59(m,2H),4,05(dd,J=2,8,11,2Hz,1H),4,33(dd,J=1,2,
 10 11,2Hz,1H),5,65(brs,1H),5,85(s,1H),6,98-7,04(m,2H),7,26-7,32(m,2H).

As propriedades físicas de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,28-1,37(m,1H),1,54-1,63(m,1H),1,75-1,86(m,2H),2,33-
 15 2,42(m,1H),2,47-2,54(m,1H),3,26(t,J=10,8Hz,1H),3,48-3,58(m,1H),3,81-
 3,87(m,2H),4,42(d,J=12,4Hz,1H), 5,74(d,J=3,2Hz,1H),6,98-7,04(m,2H),7,51-
 7,55(m,2H).

Síntese de (E)-(R*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-
 1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-
 20 6-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 212 μl) a uma
 solução de (R*)-4-(4-fluorofenil)-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-
 c][1,4]oxazin-6-ona (39,2 mg) em THF (2,0 ml) sob resfriamento com gelo. A
 solução de reação foi agitada a 0°C durante 50 minutos, e então adicionou-se
 25 uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (68,8 mg)
 em THF (1,0 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada
 adicionalmente a 0°C durante 50 minutos. Adicionou-se água e acetato de
 etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada
 orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila - > sistema de acetato de etila-metanol) dando 56,5 mg de um composto de álcool. Uma solução do composto de álcool resultante (56,5 mg) em cloreto de metileno (2,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (102 µl) e cloreto de metanossulfonila (28,3 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O solvente na solução de reação foi removido por meio de um evaporador. Em seguida, adicionou-se metanol (2,0 ml) e metóxido de sódio (28% solução em metanol, 118 mg) ao resíduo, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila - > sistema de acetato de etila-metanol) dando 39,0 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

Síntese de (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

O racemizado (E)-(R*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtido acima (39,0 mg) foi separado por meio de

CHIRALCELTM OJ-H fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,1 minutos (12,9 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 13,7 minutos (12,2 mg; >99% ee). Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,1 minutos (Exemplo 73) são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

2,30(s,3H),2,39-2,48(m,2H),2,73-2,81(m,1H),3,02-
 10 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 13,7 minutos (Exemplo 74) são como a seguir.

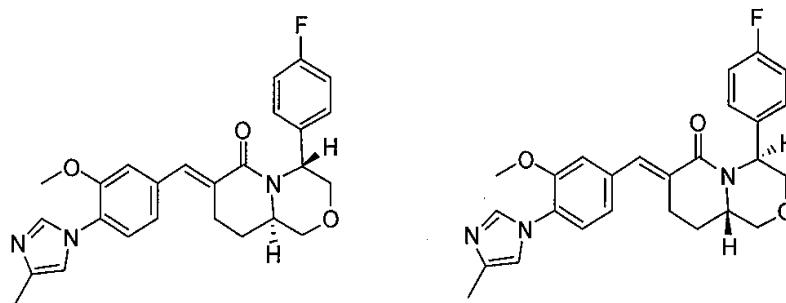
RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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-
 20 7,39(m,2H), 7,72(d,J=0,8Hz,1H),7,83(s,1H).

Exemplos 75 e 76

Síntese de (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Fórmula 57



Síntese de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 137 μ l) a uma solução de (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidropirido [2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (25,6 mg) em THF (2,0 ml) sob resfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada a 0°C durante 40 minutos, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (44,5 mg) em THF (1,0 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila - > sistema de acetato de etila-metanol) dando 38,5 mg de um composto de álcool. Uma solução do composto de álcool resultante (38,5 mg) em cloreto de metileno (2,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (69,2 μ l) e cloreto de metanossulfonila (19,2 μ l) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 20 minutos. Adicionou-se metanol (1,0 ml) e metóxido de sódio (28% solução em metanol, 160 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em

sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 19,2 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 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).

10 Síntese de (4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

15 O racemizado (4R*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtido acima (19,0 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,3 minutos (7,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo
20 titular com um tempo de retenção de 8,9 minutos (7,1 mg; >97% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,3 minutos (Exemplo 75) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 8,9 minutos (Exemplo 76) são como a seguir.

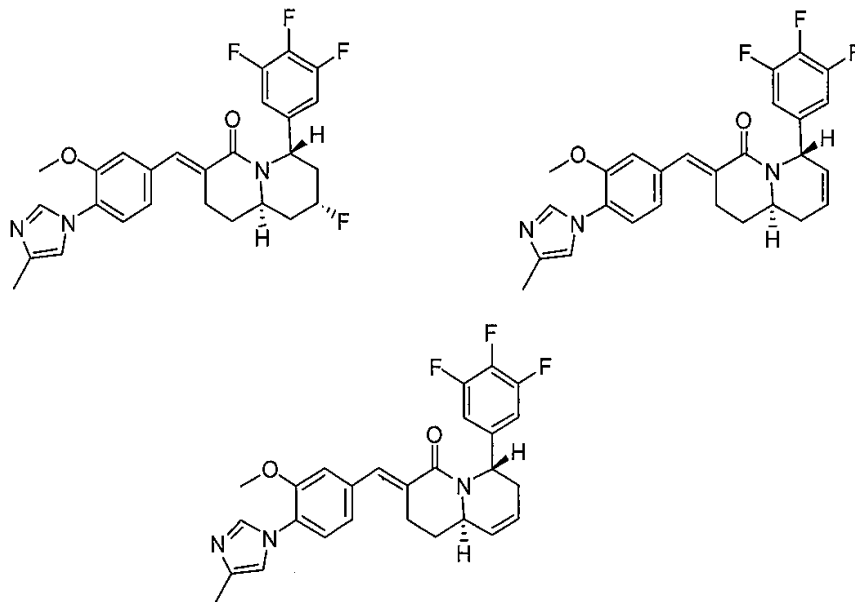
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 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).

10 Exemplos 77, 78, e 79

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona, (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona, e (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 58



Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

- Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 332 µl) a uma
- 5 solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona obtida na Exemplo 71 (59,2 mg) em THF (2,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (59,2 mg) em THF (1 ml) à solução de reação. A solução de
- 10 reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 139 mg de um produto de adição química de aldol bruto.
- 15 Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (139 mg) em cloreto de metileno (3,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (185 µl) e cloreto de metanossulfonila (51,3 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 10 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 128 mg)
- 20 e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de
- 25 cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 61 mg de uma mistura de the produto de adição química de aldol com o composto titular. 61 mg da mistura resultante foram re-dissolvidos em cloreto de metileno (3,0 ml), e a solução de reação foi resfriada a 0°C. Adicionou-se

trietilamina (147 µl) e cloreto de metanossulfonila (51,3 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas e 15 minutos. Adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 128 mg) e etanol (1,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 15 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 44,1 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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=7,2Hz,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).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 144 µl) a uma solução de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (44,1 mg) em THF (1,0 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 25,4 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,67-1,84(\text{m}, 2\text{H}), 1,84-1,94(\text{m}, 1\text{H}), 2,07-2,20(\text{m}, 2\text{H}), 2,41(\text{s}, 3\text{H}), 2,41-2,48(\text{m}, 1\text{H}), 2,76-2,86(\text{m}, 1\text{H}), 2,86-2,96(\text{m}, 1\text{H}), 3,88(\text{s}, 3\text{H}), 3,97-4,05(\text{m}, 1\text{H}), 4,29-4,34(\text{m}, 1\text{H}), 5,98-6,04(\text{m}, 1\text{H}), 6,94-7,06(\text{m}, 5\text{H}), 7,26-7,30(\text{m}, 1\text{H}), 7,78(\text{s}, 1\text{H}), 7,81(\text{s}, 1\text{H}).$

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona obtido acima (25,4 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,4 minutos (13,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,2 minutos (12,1 mg; >97% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 4,4 minutos são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,67-1,84(\text{m}, 2\text{H}), 1,84-1,94(\text{m}, 1\text{H}), 2,07-2,20(\text{m}, 2\text{H}), 2,41(\text{s}, 3\text{H}), 2,41-2,48(\text{m}, 1\text{H}), 2,76-2,86(\text{m}, 1\text{H}), 2,86-2,96(\text{m}, 1\text{H}), 3,88(\text{s}, 3\text{H}), 3,97-4,05(\text{m}, 1\text{H}), 4,29-4,34(\text{m}, 1\text{H}), 5,98-6,04(\text{m}, 1\text{H}), 6,94-7,06(\text{m}, 5\text{H}), 7,26-7,30(\text{m}, 1\text{H}), 7,78(\text{s}, 1\text{H}), 7,81(\text{s}, 1\text{H}).$

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,2 minutos são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,67-1,84(m,2H),1,84-1,94(m,1H),2,07-2,20(m,2H),
 5 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).

Síntese de (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-
1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-
 10 ona, (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-
(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona, e (E)-(6S,9aR)-3-
[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-
1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se dietilamino-trifluoreto de enxofre (301 μl) a uma
 15 solução de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona que é um composto opticamente ativo obtido acima com um tempo de retenção de 4,4 minutos (228 mg) em diclorometano (20 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro.
 20 Adicionou-se gelo picado, água, e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -
 25 > sistema de acetato de etila-metanol) e CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: sistema de etanol-hexano) dando (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (69 mg), (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-

6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (125 mg), e (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (1,8 mg). Os valores de propriedade de (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona
5 são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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-
10 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).

Os valores de propriedade de (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

15 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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-
20 7,28(m,1H),7,73(s,1H),7,80(s,1H).

Os valores de propriedade de (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

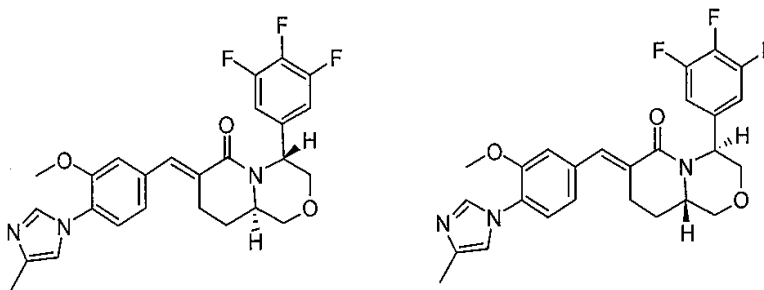
25 1,50-1,68(m,2H),2,06-2,12(m,1H),2,52-2,62(m,2H),2,70-
2,80(m,1H),3,02-3,08(m,1H),3,76-3,82(m,1H),3,87(s,3H), 5,53-
5,58(m,1H),5,98-6,05(m,1H),6,35(d,J=6,8Hz,1H), 6,94(s,1H),7,00-
7,06(m,4H),7,25-7,30(m,1H),7,73(s,1H),7,89(s,1H).

Exemplos 80 e 81

Síntese de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(4S,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

5

Fórmula 59



Síntese de 2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etanol

Obteve-se 9,31 g do composto titular de 3,4,5-trifluoro-DL-fenilglicina (12,4 g) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58(13), p.3568-3571. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,83(brs,2H),3,50(dd,J=7,6,10,8Hz,1H),3,72(dd,J=4,0,10,8Hz,1H),4,04(dd,J=4,0,7,6Hz,1H),6,96-7,06(m,2H).

15

Síntese de (3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidrooxazolo[3,2-a]piridina-5-carbonitrila

Obteve-se 6,6 g do composto titular de 2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etanol obtido acima (9,3 g) de acordo com o método descrito em Organic Synthesis, 1992, vol.70, p.54. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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=7,2,8,0Hz,1H), 3,83-3,87(m,2H),4,11(dd,J=2,8,10,0Hz,1H), 4,24(t,J=8,0Hz,1H),6,99-7,06(m,2H).

Síntese de (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-2-hidroxietil]-

6-oxopiperidino-2-carbonitrila

Obteve-se 2,0 g do composto titular de (3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidrooxazolo[3,2-a]piridina-5-carbonitrila obtido acima (6,6 g) de acordo com o método descrito em European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

10 Síntese de 1-[2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-6-oxopiperidino-2-carboxilato de etila

Uma solução de (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-2-hidroxi-1-6-oxopiperidino-2-carbonitrila (2,0 g) em etanol-ácido clorídrico saturado (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante nove dias. Adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio solução e clorofórmio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 1,48 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

25 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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).

Síntese de (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (166 mg) e (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se boroidreto de sódio (325 mg) a uma solução de 1-[2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-6-oxopiperidino-2-carboxilato de etila (1,48 g) em metanol (20 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada durante uma hora e 20 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 1,22 g de um composto de lactol bruto. Uma mistura do composto de lactol bruto resultante (1,22 g), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico (94,1 mg), e ortoformiato de trimetila (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Em virtude do material de partida que remanesceu, adicionou-se ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico (94,1 mg) e ortoformiato de trimetila (10 ml) ao resíduo, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 1,27 g de um composto de metóxi bruto. Uma mistura do composto de metóxi bruto resultante (950 mg), trietilsilano (4,84 ml), e TFA (10 ml) foi agitada a 70°C durante 15,5 horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (166 mg) e (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-

trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (64 mg). As propriedades físicas de (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

5 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).

As propriedades físicas de (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

10 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),4,71-15 4,74(m,1H),6,87-6,91(m,2H).

Síntese de (E)-(4R*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se TMSI (327 μl) a uma solução de (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (437 mg) e 20 TMED (693 μl) em cloreto de metileno (15 ml) sob resfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Em seguida, adicionou-se iodo (582 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante uma hora e 10 minutos. Adicionou-se uma solução saturada de tiosulfato de sódio 25 solução e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de iodo. Uma mistura do composto de iodo resultante com trietil fosfito (2,6 ml) foi agitada a 120°C durante cinco horas. O solvente

foi removido por meio de um evaporador. Em seguida, adicionou-se 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (430 mg) e hidróxido de lítio (193 mg) a uma solução do resíduo resultante em THF-etanol (10:1, 16,5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando o composto titular.

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=10,8Hz,1H),3,68-3,77(m,1H),3,86(s,3H),3,88-3,98(m,2H),
4,41(d,J=12Hz,1H),5,81(d,J=2,4Hz,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).

Síntese de (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil) hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(4S,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil) hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

O racemizado (E)-(4R*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtido acima foi separado por meio de CHIRALPAKTM IA-H fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvel: sistema de etanol-hexano) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,0 minutos (209 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 12,5 minutos (203 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo

titular com um tempo de retenção de 9,0 minutos (Exemplo 80) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,41-1,51(m,1H),1,90-1,98(m,1H),2,30(s,3H),2,42-
 5 2,52(m,1H),2,98-3,06(m,1H),3,29(t,J=10,8Hz,1H),3,68-
 3,77(m,1H),3,86(s,3H),3,88-3,98(m,2H),
 4,41(d,J=12Hz,1H),5,81(d,J=2,4Hz,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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
 10 titular com um tempo de retenção de 12,5 minutos (Exemplo 81) são como a seguir.

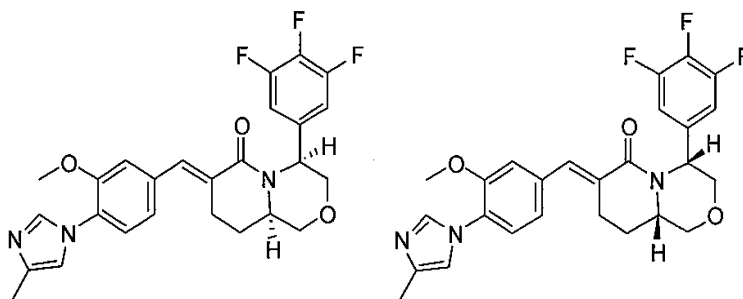
RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

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=10,8Hz,1H),3,68-
 15 3,77(m,1H),3,86(s,3H),3,88-3,98(m,2H),
 4,41(d,J=12Hz,1H),5,81(d,J=2,4Hz,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).

Exemplos 82 e 83

Síntese de (E)-(4S,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Fórmula 60



Síntese de (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se TMSI (152 µl) a uma solução de (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona sintetizadas por meio do método dos Exemplos 80 e 81 (204 mg) e TMED (377 µl) em cloreto de metileno (7,0 ml) sob resfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Em seguida, adicionou-se iodo (272 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se uma solução saturada de tiosulfato de sódio solução e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de iodo. Uma mistura do composto de iodo resultante com trietil fosfíto (2,0 ml) foi agitada a 120°C durante sete horas. O solvente foi removido por meio de um evaporador. Em seguida, adicionou-se 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (301 mg) e monoidrato de hidróxido de lítio (89,9 mg) a uma solução do resíduo resultante em THF-etanol (10:1, 7,7 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e 20 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 300 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

5 Síntese de (E)-(4S,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona e (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

O racemizado (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona obtido acima foi separado por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: álcool de isopropila) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 22,0 minutos (69,6 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26,2 minutos (61 mg; >95% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 22,0 minutos (Exemplo 82) são como a seguir.

20 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26,2 minutos (Exemplo 83) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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-
5 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).

(E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona
10 também foi sintetizada separadamente por meio do método a seguir.

Síntese de (S)-5-benziloximetilmorfolin-3-ona

Adicionou-se bromocloreto de acetila (5,06 ml) a uma solução
mista de (R)-(+)-2-amino-3-benzilóxi-1-propanol (10 g) em tolueno (100 ml)
e uma solução de hidróxido de sódio 2 N (100 ml) sob resfriamento com gelo.
15 A solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e, depois, a 60°C
durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente.
Em seguida, adicionou-se uma solução mista de tolueno-THF (1:1) à solução
de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi
secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão
20 reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em
sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando
1,36 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como
a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 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).

Síntese de (S)-3-benziloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato

de t-butila

Adicionou-se TEA (1,72 ml), 4-dimetilaminopiridina (189 mg), e dicarbonato de di-t-butila (2,02 g) a uma solução de (S)-5-benziloximetilmorfolin-3-ona (1,36 g) em acetonitrila (25 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, adicionou-se salmoura e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,65 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

15 Síntese de {(S)-1-benziloximetil-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorofenil)etóxi]etil}carbamato de t-butila

A uma suspensão de magnésio (249 mg) em éter de dietila (5 ml), adicionou-se 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzeno (446 μl) por gotejamento a 40°C ao longo de 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a 40°C durante uma hora. Esta solução foi adicionada por gotejamento a uma solução de (S)-3-benziloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de t-butila (1,1 g) em tetraidrofurano (30 ml) a -40°C ao longo de 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C durante uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à solução em porções pequenas a -40°C, e a solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila)

dando 952 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,43(s,9H),3,54(dd,J=9,2,6,0Hz,1H),3,61-3,71(m,3H),
5 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).

Síntese de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]metanol

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30
10 ml) foi adicionada a uma solução de {(S)-1-benziloximetil-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorofenil)etóxi]etil} carbamato de *t*-butila (3,55 g) em acetato de etila (30 ml) à temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se 10% de paládio-carbono (contendo 50% de água, 167 mg) a
15 uma solução do resíduo resultante em metanol (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 18 horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido por meio de filtração, e então o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio solução e acetato de etila ao
20 resíduo resultante, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,52 g do composto
25 titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de 1-[(3S,5R)-3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-4-il]-(3-buten)-1-ona

Adicionou-se seqüencialmente ácido vinilacético (0,784 ml),
 5 cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (2,35 g), e TEA (1,71 ml) a uma
 solução de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]metanol (1,52 g) em
 THF (50 ml) à temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada à
 temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, adicionou-se uma
 solução de ácido clorídrico 1 N e acetato de etila à solução de reação, e a
 10 camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com
 uma solução de hidróxido de sódio 1N e salmoura, secada sobre sulfato de
 magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
 purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de
 eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,66 g do composto
 15 titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z316[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-
 20 7,30(m,2H).

Síntese de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila

Adicionou-se cloreto de oxalila (0,664 ml) por gotejamento a
 uma solução de DMSO (0,576 ml) em diclorometano (40 ml) a -78°C, e a
 25 solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 20 minutos. Uma
 solução de 1-[(3S,5R)-3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-4-il]-(3-
 buten)-1-ona (1,6 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionada por
 gotejamento à solução de reação a -78°C, e a solução de reação foi agitada à
 mesma temperatura durante 30 minutos. Adicionou-se trietilamina (3,54 ml)

por gotejamento à solução de reação, que então foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação, e então a solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de aldeído. Adicionou-se hidreto de sódio (óleo a 60%, 0,304 g) a uma solução mista de fosfonoacetato de trimetila (1,46 ml) em THF (35 ml) e DMF (8 ml) a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução do composto de aldeído obtido acima em THF (5 ml) à solução de reação a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,24 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

20 Síntese de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetraidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (285 mg) a uma solução de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila (1,24 g) em diclorometano (100 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (3 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 10 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em

sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 250 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z284[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

2,91-3,11(m,2H),3,62-3,69(m,2H),4,06(dd,

5 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).

Síntese de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se óxido de platina (20,1 mg) a uma solução de
10 (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetraidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (250 mg) em metanol (6 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 252 mg do composto titular. O valor
15 de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z286[M⁺+H].

Síntese de [(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,188 ml) a uma solução de
20 (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (252 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,466 ml) em cloreto de metileno (6 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a 0°C, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (336 mg) à solução de reação sob resfriamento com gelo, e a solução de
25 reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada* sob pressão reduzida dando um composto de iodeto. Adicionou-

se trietila fosfito (3 ml) ao composto de iodeto resultante, e a mistura foi agitada a 120°C durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 372 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

5 ESI-MS;m/z422[M⁺+H].

Síntese de (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (63,4 mg) a
10 uma solução mista de [(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietila (372 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (229 mg) em tetraidrofurano (6 ml) e etanol (2 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se
15 acetato de etila e água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-
20 acetato de etila) dando 163,2 mg do composto titular.

(4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetraidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona como um intermediário para sintetizar (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona também foi sintetizada
25 separadamente por meio do método a seguir.

Síntese de 9H-fluoren-9-ilmetila (3S,5R)-3-hidroxi-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolina-4-carboxilato

Adicionou-se cloroformiato de 9-fluorenilmetila (327 mg) a uma solução mista de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]metanol

(250 mg) em diclorometano (5 ml) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. Adicionou-se diclorometano e uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (solvente de eluição: heptano → heptano:acetato de etila = 2:1) para se obter 470 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 470 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):
2,79 (brs, 1H), 3,15 (brm, 1H), 3,43-
3,47 (dd, J=3,6, 11,6 Hz, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,90 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,22-
4,26 (m, 2H), 4,65-4,73 (m, 2H), 4,86-
4,90 (dd, J=4,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 6,99 (brt, 2H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,55-
7,57 (brd, 2H), 7,71-7,73 (d, J=7,2 Hz, 2H).

Síntese de 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila

Adicionou-se DMSO (0,14 ml) a uma solução de cloreto de oxalila (0,16 ml) em diclorometano (10 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante cinco minutos. Uma solução de (3S,5R)-3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolina-4-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetila (470 mg) em diclorometano (2 ml) foi adicionada à solução de reação a -78°C, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Adicionou-se trietilamina (0,86 ml) à solução de reação a -78°C, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 20 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à solução de reação a -78°C, e a solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se diclorometano à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi

secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se fosfonoacetato de trimetila (0,28 ml) a uma solução mista de hidreto de sódio (contendo 60% de óleo mineral, 58 mg) em THF (10 ml)-DMF (2 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Uma solução do resíduo obtida acima em THF (2 ml) foi adicionada à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se dietilamina (1 ml) a uma solução do resíduo em acetonitrila (4 ml), e a solução de reação foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se tolueno à solução de reação, que foi, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (solvente de eluição: heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 227 mg de uma mistura de isômeros E/Z do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z 302[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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)

20 Síntese de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila e (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila

Adicionou-se seqüencialmente trietilamina (0,2 ml), ácido vinilacético (0,09 ml), e BOPCl (275 mg) a uma solução de 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila (217 mg) em THF (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico 0,5 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada seqüencialmente com uma solução de hidróxido de sódio 0,5 N e

salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (solvente de eluição: heptano → heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 110 mg de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila e 132 mg de (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila. Os valores de propriedade dos isômeros são como a seguir.

(E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila

10 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 metila

15 ESI-MS; m/z 370[M⁺+H]. RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):
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).

20 Síntese de (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-3,4,7,9a-tetraidro-1H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (27,7 mg) a uma solução de (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila (109,8 mg) e (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila (132,5 mg) em diclorometano (12 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante uma hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (0,5 ml) à solução de reação, que então foi agitada durante 10 minutos. A solução de

reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 4:1 -> acetato de etila) dando 96,6 mg do composto titular.

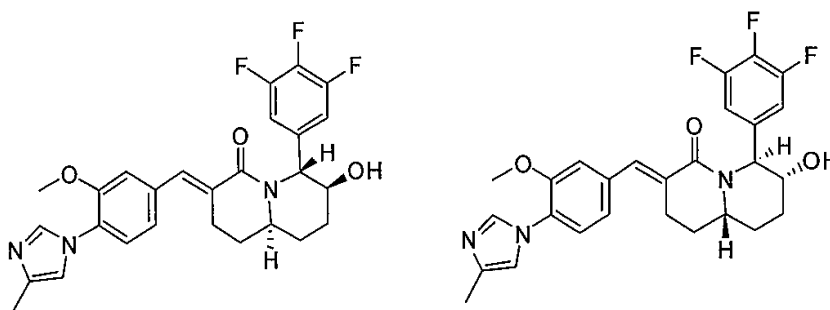
5

Exemplos 84 e 85

Síntese de (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona
e (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

10

Fórmula 61



Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução de THF 1M, 7,26 ml) a uma solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (1,50 g) em THF (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 1,06 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN

$^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,56-1,65(\text{m}, 1\text{H}), 1,65-1,77(\text{m}, 2\text{H}), 1,77-1,87(\text{m}, 1\text{H}), 1,87-1,96(\text{m}, 1\text{H}), 2,01-2,12(\text{m}, 2\text{H}), 2,35-2,42(\text{m}, 1\text{H}), 2,42-2,59(\text{m}, 2\text{H}), 3,81-3,99(\text{m}, 1\text{H}), 4,21-4,26(\text{m}, 1\text{H}), 5,90(\text{d}, J=6,8\text{Hz}, 1\text{H}), 6,86-6,94(\text{m}, 2\text{H}).$

5 Síntese de (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (776 μl) e trietilamina (2,79 ml) a uma solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (1,0 g) em cloreto de metileno (20 ml) sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. O solvente foi removido por meio de um evaporador. Em seguida, adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 3,22 g) a uma solução mista do resíduo resultante em THF-etanol (17 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 quatro horas. Para fazer desaparecer o material de partida, adicionou-se metóxido de sódio (28% solução em metanol, 5,0 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada 20 sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila $\rightarrow$ sistema de acetato de etila-metanol) dando 681 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

25 RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}):$

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).

Síntese de (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-

trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-ciclopropa[b]naftalen-3-ona e
(1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-
ciclopropa[b]naftalen-3-ona

Adicionou-se mCPBA (1,04 g) a uma solução de (6S*,9aR*)-
5 6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (681 mg) em
cloreto de metileno (30 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura
ambiente durante três dias. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de
reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi
lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então,
10 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de
cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de
heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando
(1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-
ciclopropa[b]naftalen-3-ona (283 mg) e (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-
15 trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-ciclopropa[b]naftalen-3-ona (235 mg).
As propriedades físicas de (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-
trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-ciclopropa[b]naftalen-3-ona são como a
seguir.

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(bris,1H),7,06-7,10(m,2H).

As propriedades físicas de (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-
25 trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-ciclopropa[b]naftalen-3-ona são como a
seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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).

Síntese de (6R*,7S*,9aR*)-7-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

5 Uma solução de (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-aza-ciclopropa[b]naftalen-3-ona (123 mg) em THF (4,0 ml) foi resfriada a -78°C. Adicionou-se boroidreto de trietil lítio (solução 1 M em THF, 620 µl) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de
10 reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 125 mg
15 do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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),4,48-
20 4,52(m,1H),5,97(brs,1H),6,76-6,84(m,2H).

Síntese de (6R*,7S*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Uma solução de (6R*,7S*,9aR*)-7-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (164 mg), TBSCl (165 mg), imidazol
25 (149 mg), e DMAP (6,7 mg) em DMF (5,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Para fazer desaparecer o material de partida, adicionou-se TBSCl (165 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada

orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 227 mg do composto titular. Os valores de propriedade do

5 composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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-
10 3,32(m,1H),4,29(brs,1H),5,73(brs,1H),6,66-6,76(m,2H).

(E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 336 mg do composto titular de (6R*,7S*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (227

15 mg) da mesma maneira que nos Exemplos 80 e 81. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

0,13(s,3H),0,14(s,3H),0,91(s,9H),1,40-1,50(m,1H),1,68-
20 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).

Síntese de (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

25

Obteve-se 100 mg do composto titular de (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (336 mg) da

mesma maneira que no Exemplo 71. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

1,45-1,54(m,1H),1,66-1,80(m,3H),1,90-1,96(m,1H),2,00-
 5 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).

Síntese de (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-
 10 1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona
e (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-
il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-
 15 trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona obtido acima foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,4 minutos (35 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11,9 minutos (30 mg;
 20 >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,4 minutos (Exemplo 84) são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

25 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 11,9 minutos (Exemplo 85) são como a seguir.

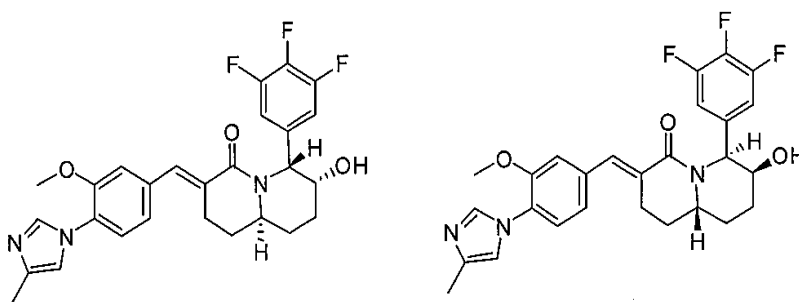
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

5 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).

10 Exemplos 86 e 87

Síntese de (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona
e (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

15 Fórmula 62



Síntese de (6R*,7R*,9aR*)-7-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 45 mg do composto titular (pureza: 50%) de (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)octaidro-1-oxa-2a-azaciclopropa[b]naftalen-3-ona da mesma maneira que nos Exemplos 84 e 85. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (6R*,7R*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 28 mg do composto titular de (6R*,7R*,9aR*)-7-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (45 mg, pureza: 50%) da mesma maneira que nos Exemplos 84 e 85. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 29 mg do composto titular de (6R*,7R*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (28 mg) da mesma maneira que nos Exemplos 80 e 81. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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),4,02-4,18(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).

Síntese de (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se um racemizado (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-

trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona a partir de (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(t-butildimetilsilanilóxi)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (29 mg) da mesma maneira que no Exemplo 71. Em seguida, o racemizado foi separado por meio de
 5 CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,0 minutos (3,7 mg; >80% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,7 minutos (5,2 mg; >71% ee).

10 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,0 minutos (Exemplo 86) são como a seguir.

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-
 15 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=5,6Hz,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).

20 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 5,7 minutos (Exemplo 87) são como a seguir.

RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

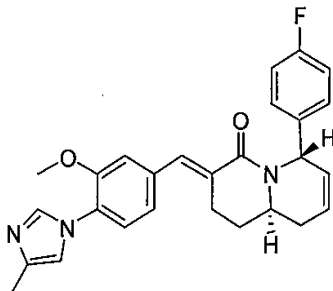
1,34-1,38(m,1H),1,50-1,78(m,2H),1,78-1,88(m,1H),1,96-
 2,08(m,2H),2,30(s,3H),2,68-2,78(m,1H),2,80-2,90(m,1H), 3,49-
 25 3,56(m,1H),3,87(s,3H),4,12-4,20(m,1H), 6,12(d,J=5,6Hz,1H),6,94-
 6,95(m,1H),7,00-7,02(m,2H), 7,22-
 7,29(m,3H),7,72(d,J=1,2Hz,1H),7,79(s,1H).

Exemplo 88

Síntese de (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-

metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 63



Síntese de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona

5 Obteve-se 6,66 g do composto titular a partir de 4-metoxipiridina (2,0 ml), brometo de 4-fluorofenilmagnésio (solução 1,0 M em THF, 20,7 ml), e cloreto de 4-bromobutirila (2,4 ml) de acordo com o método descrito em Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

10 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).

15 Síntese de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizino-2,6-diona

20 Obteve-se 1,05 g do composto titular a partir de 1-(4-bromobutiril)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1H-piridin-4-ona (2,0 g), hidreto de tributil-estanho (1,87 ml), e AIBN (386 mg) de acordo com o método descrito no The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

 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).

Síntese de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxiocetaidroquinolizina-4-ona

Uma solução de (4S*,9aR*)-4-(4-fluorofenil)hexaidroquinolizina-2,6-diona (790 mg) em metanol (20 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se boroidreto de sódio (149 mg) à solução de reação, que então foi agitada durante duas horas e 15 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 760 mg de um composto de álcool bruto. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,52-2,15(\text{m}, 7\text{H}), 2,44-2,69(\text{m}, 3\text{H}), 3,30-3,36(\text{m}, 1/3\text{H}), 3,86-3,94(\text{m}, 1\text{H}), 4,22(\text{brs}, 2/3\text{H}), 5,99-6,00(\text{brd}, J=6,4\text{Hz}, 2/3\text{H}), 6,22-6,23(\text{brd}, J=6,4\text{Hz}, 1/3\text{H}), 7,00-7,04(\text{m}, 4/3\text{H}), 7,15-7,18(\text{m}, 2/3\text{H}), 7,22-7,27(\text{m}, 2\text{H}).$

Síntese de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)ocetaidroquinolizina-4-ona e (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)ocetaidroquinolizina-4-ona

20 Uma solução de (6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidroxiocetaidroquinolizina-4-ona (203 mg) em DMF (5,0 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se seqüencialmente imidazol (262 mg), TBSCl (291 mg), e DMAP (9,42 mg) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado
25 água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 183 mg de

(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona e 31,8 mg de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona. Os valores de propriedade de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Os valores de propriedade de (6S*,8R*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona são como a seguir.

RMN

$^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se LDA (solução 1,5 M em THF, 1,11 ml) a uma solução de (6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (298 mg) em THF (5,0 ml) a 0°C. A solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora, e então adicionou-se uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (179 mg) em THF (3 ml) à solução de reação. A solução de reação foi agitada adicionalmente a 0°C durante 40 minutos. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada

sob pressão reduzida dando 443 mg de um produto de adição química de aldol bruto.

Uma solução do produto de adição química de aldol bruto (443 mg) em cloreto de metileno (7 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se trietilamina (416 µl) e cloreto de metanossulfonila (115 µl) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 5,5 horas. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida dando um composto de mesila bruto. Adicionou-se metóxido de sódio (121 mg) e metanol (1,0 ml) a uma solução do composto mesila bruto em THF, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 330 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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),4,26-4,32(m,1H), 6,08-
6,12(m,1H),7,03-7,18(m,7H),7,22-7,40(m,2H), 7,87(s,1H).

Síntese de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se TBAF (solução 1,0 M em THF, 1,15 ml) a uma solução de (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(t-butildimetilsilanilóxi)-6-(4-fluorofenil)-

3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-
ona (330 mg) em THF (5,0 ml), e a solução de reação foi agitada à
temperatura ambiente de um dia para o outro. Uma solução saturada de
cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e
5 a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com
salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob
pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de
coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema
de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 232
10 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a
seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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-
15 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).

Síntese de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-
metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona e
20 (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-
imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona

O racemizado (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-
3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-
ona obtido acima (232 mg) foi separado por meio de CHIRALPAKTM AD-H
25 fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel:
etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de
retenção de 5,0 minutos (89 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo
titular com um tempo de retenção de 9,7 minutos (89 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo

titular com um tempo de retenção de 5,0 minutos são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) 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-
5 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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,7 minutos são como a seguir.

10 RMN ^1H (CDCl_3) 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-
15 7,84(m,1H).

Síntese de (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Obteve-se 784 mg do composto titular de (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona (884 mg) da mesma maneira que no Exemplo 71. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

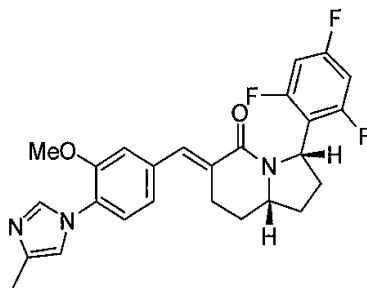
1,70-1,80(m,1H),1,85-1,98(m,1H),2,10-2,19(m,1H),
2,31(s,3H),2,42-2,55(m,1H),2,70-2,82(m,2H),3,62-
25 3,75(m,1H),3,88(s,3H),5,88-5,94(m,1H),6,04-6,10(m,1H),
6,34(brs,1H),6,93(s,1H),6,96-7,07(m,4H),7,22-7,28(m,1H),7,49-
7,52(m,2H),7,71(s,1H),7,80(s,1H).

Exemplo 89

Síntese de (3S,8aS)-6-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)fenil]-(E)-metilideno}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Fórmula 64



Síntese de (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila

- 5 A uma solução de 1-t-butil éster 2-etil éster de ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS No. 128811-48-3; 5,7 g) em tetraidrofurano (30 ml), adicionou-se brometo de 2,4,6-trifluorofenilmagnésio (0,24 M solução em THF; 100 ml) por gotejamento a -40°C ao longo de uma hora, e a solução de reação foi agitada a -40°C durante 12 horas. Adicionou-se
- 10 cloreto de amônio aquoso saturado e acetato de etila à solução. A solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel
- 15 (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 6,2 g de etila (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoato. Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30 ml) a uma solução do resultante (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoato de etila em acetato de etila (30 ml), e a solução foi
- 20 agitada durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se 10% de paládio-carbono (100 mg) a uma solução do

resíduo em acetato de etila (20 ml) e etanol (10 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atmosfera durante 21 horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 4,34 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

Síntese de [(2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol

Adicionou-se LAH (724 mg) a uma solução de (2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila (4,34 g) em THF (100 ml) a -15°C ao longo de uma hora. A solução de reação foi agitada a -15°C durante 19 horas. Adicionou-se sequencialmente água (0,8 ml), uma solução de hidróxido de sódio 5 N (0,8 ml), e água (2,5 ml) à solução de reação, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 3,68 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 232 [$M^+ + H$].

Síntese de (2R,5S)-2-hidroximetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se dicarbonato de di-*t*-butila (5,21 g) a uma solução de [(2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]metanol (3,68 g) e trietilamina (4,4 ml) em DMF, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. Adicionou-se sequencialmente imidazol (1 g) à solução de reação, e a mistura foi agitada durante uma hora. Em seguida, adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico aquoso gelado 1 N à solução, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio

de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 2,82 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 332 [$M^+ + H$].

5 Síntese de (2R,5S)-2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila

Uma solução de DMSO (1,62 g) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução de cloreto de oxalila (1,62 g) em cloreto de metileno (5 ml) a -78°C , e a solução de reação foi agitada à
10 mesma temperatura durante 10 minutos. Uma solução de (2R,5S)-2-hidroximetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (2,82 g) em diclorometano (5 ml) foi adicionada por gotejamento à solução de reação a -78°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 70 minutos. Adicionou-se trietilamina (5,94 ml) por gotejamento à
15 solução, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 40 minutos. Adicionou-se uma solução mista de tolueno-THF (1:1) e uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação. A mistura foi retornada à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada seqüencialmente com ácido clorídrico aquoso 1 N,
20 bicarbonato de sódio saturado água, e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida.

Adicionou-se trietilfosfonoacetato (2,5 ml) a uma suspensão de hidreto de sódio (contendo 60% de óleo mineral, 511 mg) em THF (70 ml) a 0°C , e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante uma
25 hora. Adicionou-se uma solução do resíduo acima em THF (30 ml) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio

anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 2,23 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

5 ESI-MS; m/z 400[M^+ +H].

Síntese de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (10 ml) foi adicionada a uma solução de (2R,5S)-2-((E)-2-etoxycarbonilvinil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (2,23 g) em acetato de etila (10 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se sequencialmente trietilamina (1,1 ml), ácido vinilacético (0,38 ml), e BOPCl (1,58 g) a uma solução do resíduo em THF (30 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionou-se uma solução mista de tolueno-THF (1:1) e ácido clorídrico aquoso 1 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com a solução de hidróxido de sódio 1N, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 1,35 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 368[M^+ +H].

25 Síntese de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-5-ona

Uma solução de (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-2-il]acrilato de etila (1,35 g) e catalisador de Grubbs de 2a. geração (155 mg) em cloreto de metileno (70 ml) foi aquecida em

refluxo durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,5 ml) à solução de reação, e a mistura foi agitada durante uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) dando 548 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z268[M⁺+H].

Síntese de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-

10 5-ona

Adicionou-se óxido de platina (25 mg) a uma solução de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-2,3,6,8a-tetraidro-1H-indolizin-5-ona (548 mg) em metanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 550 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z270[M⁺+H].

Síntese de (3S,8aS)-6-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,44 ml) por gotejamento a uma solução de (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona (550 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,08 ml) em cloreto de metileno (10 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (777 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se uma solução saturada de tiosulfato de sódio e acetato de etila à solução de reação. A mistura foi retornada à temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de

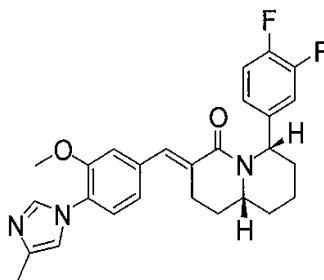
magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Uma solução do resíduo em fosfito de trietila (2 ml) foi agitada a 120°C durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. A uma solução do resíduo em THF (20 ml) e etanol (5 ml), adicionou-se 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (443 mg) e monohidrato de hidróxido de lítio (258 mg), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila -> acetato de etila:metanol = 9:1) para se obter 523 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 468 $[M^+ + H]$. RMN ^1H (CDCl₃) 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, $J=16,4$ Hz, 1H), 3,74-3,82(m, 1H), 3,83(s, 3H), 5,39(d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,61(t, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,91(s, 1H), 7,02(brs, 1H), 7,05(brd, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,23(d, $J=8,4$ Hz, 1H),
7,70(s, 1H), 7,72(brs, 1H).

Exemplo 90

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 65



Síntese de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (R)-6-oxopiperidino-1,2-dicarboxílico

Adicionou-se cloreto de tionila (206 ml) a metanol (750 ml) a -20°C ao longo de uma hora, e a solução de reação foi agitada a -20°C durante 15 minutos. Adicionou-se ácido (R)-6-oxopiperidino-2-carboxílico (CAS #72002-30-3) (26,0 g) à solução de reação a -20°C. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 13 horas e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se trietilamina (62,2 ml), DMAP (13,6 g), e dicarbonato de di-t-butila (146 g) a uma solução do resíduo em acetonitrila (700 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de bicarbonato de sódio solução ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. Adicionalmente, a camada orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 32,5 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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).

Síntese de (2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (R)-6-oxopiperidino-1,2-dicarboxílico (820 mg) em THF (12 ml), adicionou-se brometo de 3,4-difluorofenilmagnésio (solução 0,5 M em THF, 7,0 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de 20 minutos. A solução de reação foi agitada a -78°C a -10°C durante duas horas, e então extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio a -10°C. Adicionou-se água à

solução de reação, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando (R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-hexanoato de metila (850 mg). Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (25 ml) a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-(3,4-difluorofenil)-6-oxohexanoato de metila (2,45 g) em acetato de etila (25 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi basificado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, adicionou-se clorofórmio ao resíduo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se 10% de paládio-carbono (150 mg) a uma solução do resíduo em metanol (30 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante duas horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,25 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z256[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).

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (3,14 ml) a uma solução de (2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila (1,61 g), ácido vinilacético (1,78 ml), e trietilamina (5,27 ml) em DMF (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico 0,5 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando (2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila. Adicionou-se boroidreto de lítio (315 mg) a uma solução de (2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila em THF (40 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora e à temperatura ambiente durante 5,5 horas. A solução de reação foi adicionada a uma solução mista de uma solução resfriada de cloreto de amônio em acetato de etila, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1-[(2S,6R)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona. Adicionou-se DMSO (0,92 ml) a uma solução de cloreto de oxalila (0,56 ml) em diclorometano (30 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 10 minutos. Uma solução de 1-[(2S,6R)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona em diclorometano (7 ml) foi adicionada à solução de reação a -78°C ao longo de 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 20 minutos. Adicionou-se trietilamina (2,7 ml) à solução de reação a -78°C ao longo de 10 minutos, e então a

solução de reação foi agitada a -60°C durante 30 minutos. A solução de reação foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio a -60°C e aquecida à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se acetato de etila e ácido clorídrico 0,5 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada.

5 A camada orgânica resultante foi lavada sequencialmente com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se fosfonoacetato de trimetila (1,06 ml) a uma solução mista de 60% de hidreto de sódio (161 mg) em THF (20 ml)-DMF (4 ml) a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30

10 minutos. Uma solução do resíduo obtido acima em THF (3 ml) foi adicionada à solução de reação a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi adicionada a uma solução resfriada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então,

15 concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila e (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila. Uma solução de uma

20 mistura de (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila com (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila e catalisador de Grubbs de 2a. geração (187 mg) em cloreto de metileno (140 ml) foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante três horas. A solução de reação foi

25 deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,30 ml) à solução de reação, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 418 mg do

composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 264 [$M^+ + H$].

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

5 Adicionou-se óxido de platina (48 mg) a uma solução de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (558 mg) em metanol (15 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O
10 resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 400 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 266 [$M^+ + H$].

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona

15 Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,34 ml) a uma solução de (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil) octaidroquinolizin-4-ona (400 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (0,80 ml) em cloreto de metileno (13 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C
20 durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (575 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com
25 salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de iodeto. Uma mistura do composto de iodeto resultante com trietil fosfito (6 ml) foi agitada a 120°C durante cinco horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e então a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (190 mg) a uma solução mista do resíduo e

3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (392 mg) em tetraidrofurano (15 ml) e etanol (5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, que, então, foi lavada seqüencialmente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) e, então, por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 490 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 464 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,33-1,82(m,5H), 2,00-2,10(m,1H), 2,10-2,30(m,2H),

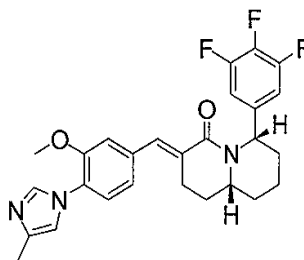
2,31(s,3H), 2,66-2,77(m,1H), 3,07-3,16(m,1H), 3,75-

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, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,81(brd, $J=2,4$ Hz, 1H).

Exemplo 91

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona

Fórmula 66



Síntese de (2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (R)-6-

oxopiperidino-1,2-dicarboxílico (13,0 g) em THF (140 ml), adicionou-se brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (preparado a partir de 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzeno (11,7 g) e magnésio (1,48 g) por meio do método descrito em Org. Synth., 2001, 79, 176) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de 30 minutos. A solução de reação foi agitada a -78°C a -10°C durante duas horas, e então extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio a -10°C. Adicionou-se água à solução de reação, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então, concentrado sob pressão reduzida. Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (150 ml) foi adicionada a uma solução do resíduo em acetato de etila (150 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante nove horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi basificado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, adicionou-se clorofórmio ao resíduo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se 10% de paládio-carbono (700 mg) a uma solução do resíduo em metanol (200 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante nove horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 5,47 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

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

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se cianofosfonato de dietila (10,0 ml) a uma

solução de (2R,6S)-6-(3,4,5-difluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila (5,47 g), ácido vinilacético (5,67 ml), e trietilamina (16,8 ml) em DMF (140 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante cinco horas. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando metila (2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidino-2-carboxilato. (2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila foi dissolvido em THF (120 ml). Adicionou-se boroidreto de lítio (826 mg) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi adicionada a uma solução mista de uma solução resfriada de cloreto de amônio em acetato de etila, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona. Adicionou-se DMSO (1,18 ml) a uma solução de cloreto de oxalila (1,36 ml) em diclorometano (90 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 10 minutos. Uma solução de 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona em diclorometano (10 ml) foi adicionada à solução de reação a -78°C ao longo de 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 20 minutos. Adicionou-se trietilamina (8,65 ml) à solução de reação a -78°C ao longo de 10 minutos, e então a solução de reação foi agitada a -50°C durante uma hora. Adicionou-se água e acetato de etila à

solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um resíduo. Adicionou-se fosfonoacetato de trimetila (3,44 ml) a uma solução mista de 60% de hidreto de sódio (520 mg) em THF (70 ml)-DMF (14 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução do resíduo obtido acima em THF (10 ml) foi adicionada à solução de reação a 0°C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi adicionada a uma solução resfriada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila e (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila. Uma solução de uma mistura de (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila com (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila e catalisador de Grubbs de 2a. geração (707 mg) em cloreto de metileno (300 ml) foi aquecido em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante três horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (1,15 ml) à solução de reação, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 2,01 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 282 [M⁺+H].

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-

4-ona

Adicionou-se óxido de platina (162 mg) a uma solução de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (2,01 g) em metanol (50 ml), e a solução de reação foi agitada em um fluxo de hidrogênio à temperatura ambiente durante sete horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,79 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 284 [$M^+ + H$].

Síntese de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (1,41 ml) a uma solução de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (1,79 g) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (3,34 ml) em cloreto de metileno (50 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (2,41 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona. Uma mistura de (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona com trietil fosfito (20 ml) foi agitada a 120°C durante três horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente, e, então, a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (792 mg) a uma solução mista do resíduo e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (1,64 g) em tetraidrofurano (45 ml) e etanol (15 ml) à temperatura ambiente, e a solução

de reação foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, que foi então lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado água e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) e, então, por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 2,46 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z482[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

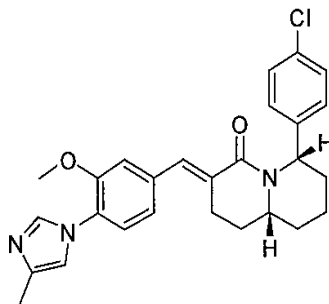
1,34-1,85(m,5H),2,05-2,30(m,3H),2,30(s,3H),2,65-2,76(m,1H),3,12(brd,J=16,0Hz,1H),3,79(brt,J=11,2Hz,1H),
15 3,86(s,3H),5,43(brs,1H),6,84-6,92(m,2H),6,94(brs,1H), 7,02-7,07(m,2H),7,24-7,28(m,1H),7,72(brs,1H), 7,79(brs,1H).

Exemplo 92

Síntese de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona

20

Fórmula 67



Síntese de (2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila

A uma solução de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido (R)-6-oxopiperidino-1,2-dicarboxílico (9,00 g) em THF (120 ml), adicionou-se

brometo de 4-clorofenilmagnésio (solução 1,0 M em éter de dietila, 42 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de 20 minutos. A solução de reação foi aquecida de -78°C a -40°C ao longo de 1,5 hora enquanto se agitava, e então extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio a -40°C . Adicionou-se água à solução de reação, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando (R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-6-oxohexanoato de metila (9,53 g). Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (90 ml) foi adicionada a uma solução de (R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-6-oxohexanoato de metila (9,53 g) em acetato de etila (90 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi basificado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, adicionou-se clorofórmio ao resíduo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se cianoboroidreto de sódio (3,29 g) e, então, ácido acético (4,27 ml) a uma solução do resíduo em metanol (150 ml) a 0°C , e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora e à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio à solução de reação, seguido de extração com clorofórmio. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) e solidificado com um sistema de heptano-éter de diisopropila dando 2,47 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z254[M++H].RMN ¹H(CDC13)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).

5 Síntese de [(2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]metanol

Adicionou-se (2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila (2,47 g) a uma suspensão de complexo de lítio alumínio (508 mg) em THF (50 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -20°C, e a solução de reação foi agitada a -20°C durante uma hora. Adicionou-se sequencialmente
10 água (0,51 ml), uma solução de hidróxido de sódio 5 N (0,51 ml), e água (1,53 ml) à solução de reação a -20°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação. Em seguida, a solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
15 purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,90 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z226[M++H].

20 Síntese de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se sequencialmente trietilamina (2,20 ml), ácido vinilacético (1,16 ml), e BOPCl (3,47 g) a uma solução de [(2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]metanol (2,36 g) em THF a 0°C, e a solução de
25 reação foi agitada à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se uma solução mista de acetato de etila-tolueno (1:1) solução e ácido clorídrico 0,5 N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada sequencialmente com uma solução de hidróxido de sódio 0,5 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura,

secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 1-[(2S,6R)-2-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona. Adicionou-se DMSO (1,04 ml) a uma solução de cloreto de oxalila (1,20 ml) em diclorometano (70 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 10 minutos. Adicionou-se uma solução de 1-[(2S,6R)-2-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)piperidin-1-il]-(3-buten)-1-ona em diclorometano (10 ml) à solução de reação a -78°C ao longo de 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 20 minutos. Adicionou-se trietilamina (7,64 ml) à solução de reação a -78°C ao longo de 10 minutos, e então a solução de reação foi agitada a -50°C durante uma hora. A solução de reação foi adicionada a água, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi lavado com salmoura, secado sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrado sob pressão reduzida dando um composto bruto de aldeído (2,68 g). Adicionou-se fosfonoacetato de trimetila (2,73 ml) a uma solução mista de 60% de hidreto de sódio (413 mg) em THF (50 ml)-DMF (10 ml) a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução do composto de aldeído bruto obtido acima (2,41 g) em THF (10 ml) foi adicionada à solução de reação a 0°C , e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi adicionada a uma solução resfriada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado sobre sulfato de magnésio e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando um isômero pouco polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila (0,65 g) e um isômero altamente polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila (1,10 g). Uma solução do isômero pouco polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-

il]acrilato de metila (0,65 g) e catalisador de Grubbs de 2a. geração (158 mg) em cloreto de metileno (60 ml) foi aquecido em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante três horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,26 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e concentrada sob pressão reduzida. De maneira análoga, uma solução do isômero altamente polar de 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]acrilato de metila (1,10 g) e catalisador de Grubbs de 2a. geração (268 mg) em cloreto de metileno (100 ml) foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante três horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,44 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos de ambos os isômeros foram combinados e purificados por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,09 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z262[M⁺+H].

Síntese de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se óxido de platina (95 mg) a uma solução de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3,6,7,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona (1,09 g) em metanol (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 877 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z264[M⁺+H].

Síntese de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-

metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,74 ml) a uma solução de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)octaidroquinolizin-4-ona (877 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,76 ml) em cloreto de metileno (25 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (1,26 g) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se tiosulfato de sódio solução e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona. Uma mistura de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-iodooctaidroquinolizin-4-ona com trietil fosfito (10 ml) foi agitada a 120°C durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida dando [(6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il] fosfonato de dietila. Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (422 mg) a uma solução mista de dietila [(6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-4-oxooctaidroquinolizin-3-il]fosfonato e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (869 mg) em tetraidrofurano (21 ml) e etanol (7 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) e, então, por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila -> sistema de acetato de etila-metanol) dando 1,07 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z462[M⁺⁺H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

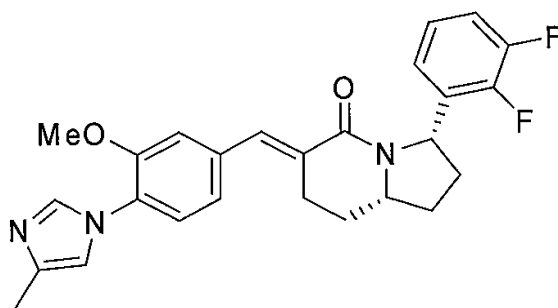
1,33-1,80(m,5H),2,00-2,09(m,1H),2,11-2,30(m,2H),
2,31(s,3H),2,66-2,78(m,1H),3,07-3,17(m,1H),3,76-
3,87(m,1H),3,86(s,3H),5,51(brs,1H),6,92-6,95(m,1H), 7,02-
5 7,07(m,2H),7,20(brd,J=8,4Hz,2H),7,24-7,32(m,3H),
7,72(d,J=1,6Hz,1H),7,81(brd,J=2,8Hz,1H)

Exemplo 93

Síntese de (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona

10

Fórmula 68



O composto titular foi obtido da mesma maneira que no Exemplo 56.

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

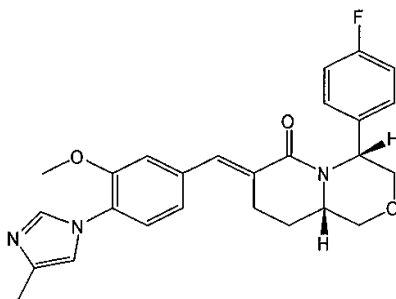
1,62-1,88(m,2H),1,86-1,96(m,1H),2,02-2,14(m,1H),2,26-
15 2,45(m,2H),2,30(s,3H),2,68-2,82(m,1H),3,10-3,20(m,1H), 3,76-
3,90(m,1H),3,85(s,3H),5,48(d,J=9,2Hz,1H),6,74-6,82(m,1H),6,81(s,1H),6,90-
7,12(m,4H),7,20-7,30(m,1H), 7,72(d,J=1,6Hz,1H),7,77(d,J=2,4Hz,1H).

Exemplo 94

Síntese de (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

20

Fórmula 69



Obteve-se 18,9 mg do composto titular de [(3S,5R)-5-(4-fluorofenil)morfolin-3-il]metanol (250 mg) da mesma maneira que nos Exemplos 82 e 83. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

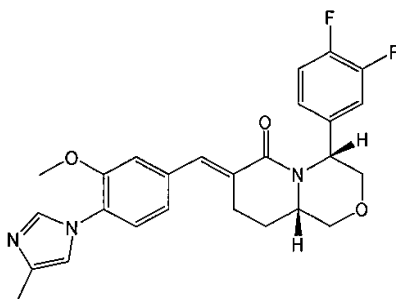
ESI-MS; m/z 448 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):

5 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).

10 Exemplo 95

Síntese de (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Fórmula 70



15 Síntese de (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Obteve-se 18 mg do composto titular de [(3S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)morfolin-3-il]metanol (779 mg) da mesma maneira que no outro método nos Exemplos 82 e 83. Os valores de propriedade do composto são

como a seguir.

ESI-MS;m/z 268[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)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=11,6,11,6Hz,1H),3,67(dd,J=12,0, 6,4Hz,1H),3,80-
5 3,88(m,1H),3,92(dd,J=12,0,4,0Hz,1H),
4,17(dd,J=12,4Hz,4,0Hz,1H),4,78(dd,J=6,0Hz,4,0Hz,1H), 6,98-
7,03(m,1H),7,04-7,13(m,2H).

Síntese de (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-
metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-
10 c][1,4]oxazin-6-ona

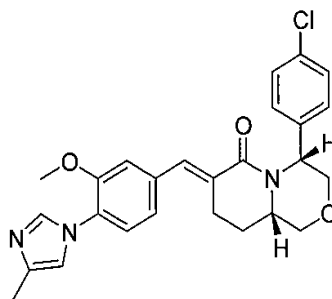
Obteve-se 1,5 mg do composto titular de [(4R,9aS)-4-(3,4-
difluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (8 mg) e 3-metóxi-4-(4-
metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (39 mg) da mesma maneira que nos
Exemplos 75 e 76. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z 466[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)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=11,2,11,2Hz,1H), 3,86(s,3H),3,90-
3,97(m,2H),4,09-4,18(m,1H),4,34(dd,
J=12,4,3,6Hz,1H),5,09(t,J=4,0Hz,1H),6,93(s,1H),7,01-7,19(m,5H),7,26-
20 7,28(m,1H),7,74(s,1H),7,78(brd, J=2,8Hz,1H).

Exemplo 96

Síntese de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-
metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-
c][1,4]oxazin-6-ona

25 Fórmula 71



Síntese de (S)-5-benziloximetilmorfolin-3-ona

Adicionou-se clorocloreto de acetila (0,242 ml) a uma solução mista de (R)-(+)-2-amino-3-benzilóxi-1-propanol (500 g) em tolueno (7 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 2 N (7 ml) sob resfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, THF e salmoura foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se iodeto de sódio (82,7 mg) e t-butóxido de potássio (681 mg) a uma solução do resíduo resultante em THF (15 ml) sob resfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente solvente: sistema de heptano-acetato de etila) dando 387 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

20

RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Síntese de (S)-3-benziloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se dimetilaminopiridina (224 mg) e dicarbonato de di-*t*-butila (1,2 g) a uma solução de (S)-5-benziloximetilmorfolin-3-ona (810 mg) em acetonitrila (20 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. Em seguida, adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,1 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Síntese de (R)-3-(*t*-butildifenilsilaniloximetil)-5-oxomorfolina-4-carboxilato de *t*-butila

Adicionou-se hidróxi de paládio (873 mg) e uma quantidade catalítica de ácido acético a uma solução de (S)-3-benziloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de *t*-butila (2 g) em acetato de etila (30 ml). A solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio durante 12 horas e, depois, filtrada através de celite. Adicionou-se acetato de etila ao filtrado. A solução resultante foi lavada seqüencialmente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se seqüencialmente imidazol (1,06 g) e *t*-butildifenilclorosilano (2,03 ml) a uma solução do resíduo resultante em DMF (15 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. Adicionou-se água e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada

orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,47 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$:

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=9,6Hz,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).

10 Síntese de {(R)-1-(t-butildifenilsilaniloximetil)-2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetóxi]etil}carbamato de *t*-butila

Adicionou-se brometo de 4-clorofenilmagnésio (solução 1 M em éter de dietila, 3,44 ml) por gotejamento a uma solução de (R)-3-(t-butildifenilsilaniloximetil)-5-oxomorfolina-4-carboxilato de *t*-butila (1,47 g) em THF (35 ml) a -50°C ao longo de cinco minutos, e a solução de reação foi agitada a -40°C durante uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à solução em porções pequenas a -40°C, e a solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando 1,48 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

25 ESI-MS;m/z 604[M⁺+Na].

Síntese de [(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]metanol

Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (18 ml) a {(R)-1-(t-butildifenilsilaniloximetil)-2-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetóxi]etil}carbamato de *t*-butila (960 mg) sob resfriamento com gelo. A

solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos e, subseqüentemente, à temperatura ambiente durante 30 minutos, e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se óxido de platina (37,4 mg) a uma solução do resíduo resultante em metanol (18 ml), e a solução de reação
5 foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi filtrada através de celite. Adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila ao filtrado, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada seqüencialmente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada
10 orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente eluente: sistema de heptano-acetato de etila) dando um produto bruto. Adicionou-se uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF (0,947 ml) a uma solução do produto
15 bruto resultante em THF (5 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão
20 reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente eluente: sistema de heptano-acetato de etila) dando 86 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

25 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).

Síntese de (3R,5S)-3-(4-clorofenil)-5-hidroximetilmorfolina-4-

carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetila

Adicionou-se cloroformiato de 9-fluorenilmetila (122 mg) a uma solução mista de [(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]metanol (86 mg) em cloreto de metileno (3 ml) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante oito horas. Em seguida, adicionou-se clorofórmio e uma solução saturada de cloreto de amônio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente eluente: sistema de heptano-acetato de etila) dando 153 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 472[M⁺+Na].

15 Síntese de 3-[(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila

Adicionou-se cloreto de oxalila (0,148 ml) por gotejamento a uma solução de DMSO (0,145 ml) em diclorometano (4 ml) a -78°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 20 minutos. Uma solução de 9H-fluoren-9-ilmetila (3R,5S)-3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-2-morfolin-4-carboxilato (153 mg) em diclorometano (3 ml) foi adicionada por gotejamento à solução de reação a -78°C, e a solução de reação foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos. Adicionou-se trietilamina (0,474 ml) por gotejamento à solução de reação, que então foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à solução de reação, e a solução de reação foi aquecida à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto bruto de aldeído. Adicionou-se fosfonoacetato

de trimetila (0,098 ml) a uma solução mista de hidreto de sódio (contendo 60% de óleo mineral, 23,1 mg) em THF (3 ml) e DMF (1 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução do composto de aldeído bruto resultante em THF (2 ml) à solução de reação a 0°C, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se dietilamina (0,6 ml) a uma solução do resíduo resultante em acetonitrila (3 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com tolueno e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente eluente: sistema de heptano-acetato de etila) dando 89 mg de uma mistura de isômeros E/Z do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 282[M⁺+H].

Síntese de 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metila e 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metila

Adicionou-se TEA (88,4 µl) a uma solução de 3-[(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]acrilato de metila (89 mg), ácido vinilacético (40,4 µl), e cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (121 mg) em THF (4 ml) à temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1 N e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada sequencialmente com uma solução de hidróxido de sódio 1N e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 52,8 mg de 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metila e 35,1 mg de 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metila. Os valores de propriedade dos isômeros são como a seguir.

3-[(3S,5R)-4-(3-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metila

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),
10 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-butenoil)-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-
acrilato de metila

15 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).

20 Síntese de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (21,3 mg) a uma solução de 3-[(3S,5R)-4-but-3-enoil-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(E)-acrilato de metila e 3-[(3S,5R)-4-but-3-enoil-5-(4-clorofenil)morfolin-3-il]-(Z)-acrilato de metila (87,9 mg) em diclorometano (10 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo em uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 hora. A solução de reação foi retornada à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (500 μl) à solução de reação, que então foi agitada durante 10 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o

resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (sistema de heptano-acetato de etila) dando um produto bruto. Adicionou-se óxido de platina (6,02 mg) a uma solução do produto bruto em metanol (3 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente eluente: sistema de heptano-acetato de etila) dando 48,7 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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=10,8 Hz, 1H), 3,67(dd, J=12,0, 6,4 Hz, 1H), 3,79-3,85(m, 1H), 3,90(dd, J=10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,15(dd, J=12,0, 4,0 Hz, 1H), 4,78(dd, J=10,4, 4,0 Hz, 1H), 7,19(d, J=8,4 Hz, 2H), 7,26(d, J=8,4 Hz, 2H).

Síntese de [(4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-6-oxooctaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (52,1 µl) a uma solução de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)hexaidropirido [2,1-c][1,4]oxazin-6-ona (48,7 mg) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (96,7 µl) em diclorometano (2 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a 0°C, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos. Adicionou-se iodo (55,7 mg) à solução de reação sob resfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada sob resfriamento com gelo durante 30 minutos. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de iodeto bruto. Adicionou-se trietila fosfito (1 ml) ao composto de iodeto bruto resultante, e a mistura foi agitada a 120°C

durante uma hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 73,5 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 402 $[M^+ + H]$.

5 Síntese de (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona

Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (13,1 mg) a uma solução mista de [(4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-6-oxooctaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il]fosfonato de dietila (73,5 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (47,5 mg) em THF (1,5 ml) e etanol (0,5 ml) à temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Adicionou-se acetato de etila e água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) dando 68,4 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

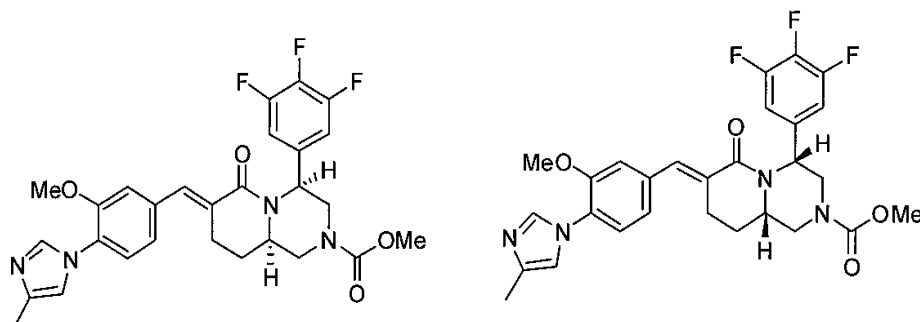
20 ESI-MS; m/z 464 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:
1,65-1,73(m,1H),1,92-2,03(m,1H),2,30(s,3H),2,73-
2,83(m,1H),3,10-3,20(m,1H),3,64(t,J=11,2Hz,1H),
3,84(s,3H),3,93(dd,J=12,0,4,8Hz,2H),4,10-4,17(m,1H),
4,33(dd,J=12,0,4,0Hz,1H),5,10(t,J=4,0Hz,1H), 6,92(t,J=1,2Hz,1H),7,00-
25 7,04(m,2H),7,24-7,33(m,5H), 7,70(d,J=1,6Hz,1H),7,76(d,J=2,4Hz,1H).

Exemplos 97 e 98

Síntese de (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila e (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila

Fórmula 72



Síntese de 1,2,3-trifluoro-5-((E)-2-nitrovinil)benzeno

- 5 Adicionou-se acetato de amônio (7,3 g) a uma solução de 3,4,5-trifluorobenzaldeído (12,6 g) e nitrometano (17,1 ml) em ácido acético (50 ml), e a solução de reação foi agitada a 100°C durante três horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A
- 10 camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 9:1) para se obter 10,5 g do composto titular. Os valores de propriedade do
- 15 composto são como a seguir.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

7,19(dd, J=7,2,6,0 Hz, 2H), 7,48(d, J=13,6 Hz, 1H), 7,85(d, J=13,6 Hz, 1H).

Síntese de N1-alil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etano-1,2-diamina

- 20 Adicionou-se alilamina (9,8 ml) a uma solução de 1,2,3-trifluoro-5-((E)-2-nitrovinil)benzeno (6,6 g) em THF (30 ml). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se pó de zinco (10,6 g) a uma

solução do resíduo em etanol (35 ml) e ácido clorídrico concentrado (35 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 15 horas. A solução de reação foi adicionada a amônia aquosa gelada, e a mistura de reação foi submetida a extração com
 5 clorofórmio. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrado sob pressão reduzida dando 7,52 g de um produto bruto do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z 231[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):
 10 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).

Síntese de (S*)-1-[(R*)-2-alilamino-2-(3,4,5-
 15 trifluorofenil)etil]aziridina-2-carboxilato de etila e (S*)-1-[(S*)-2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridina-2-carboxilato de etila

Adicionou-se IPEA (17 ml) e 2,3-dibromopropionato de etila (7,1 ml) a uma solução de N1-alil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etano-1,2-diamina (7,52 g) em 1,2-dicloroetano (70 ml), e a solução de reação foi agitada à
 20 temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> acetato de etila) dando 3,0
 25 g de um isômero pouco polar do composto titular e 2,7 g de um isômero altamente polar do composto titular. Os valores de propriedade dos isômeros são como a seguir.

isômero pouco 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).

isômero altamente 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=3,2,0,8Hz,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).

Síntese de 1-[2-t-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridina-2-carboxilato de etila

Adicionou-se ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (4,28 g) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (1,05 g) a uma solução do isômero pouco polar de 1-[2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridina-2-carboxilato de etila (3,0 g) em cloreto de metileno (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 1N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se trietilamina (5,1 ml) e dicarbonato de di-t-butila (3,99 g) a uma solução do resíduo em cloreto de metileno (50 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 19 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 1,96 g do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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,1H),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).

5 Síntese de 3-{[2-t-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino}-2-cloropropionato de etila

Adicionou-se cloroformiato de metila (0,58 ml) a uma solução de 1-[2-t-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridina-2-carboxilato de etila (1,96 g) em tolueno (30 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo durante uma hora. A solução de reação foi deixada
10 resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 2,16 g do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 505[M⁺+Na].

15 Síntese de 3-{[2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino}-2-cloropropionato de etila

Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) a uma solução de 3-{[2-t-butoxicarbonilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino}-2-cloropropionato de etila (2,16 g)
20 em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15,5 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão
25 reduzida dando 2,03 g de um produto bruto do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 383[M⁺+H].

Síntese de 3-etil éster 1-metil éster de ácido 5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1,3-dicarboxílico

Adicionou-se IPEA (1,85 ml) e iodeto de sódio (795 mg) a uma solução de 3-{[2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]metoxycarbonilamino}-2-cloropropionato de etila (2,03 g) em THF (20 ml), e a solução de reação foi agitada a 80°C durante quatro horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 2:1) para se obter 991 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 347[M⁺+H].

Síntese de 3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1-carboxilato de metila

Adicionou-se boroidreto de lítio (187 mg) a uma solução de 3-etil éster 1-metil éster de ácido 5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1,3-dicarboxílico (991 mg) em THF (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 867 mg de um produto bruto do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 305[M⁺+H].

Síntese de 1-(9H-fluoren-9-ilmeil) éster 4-metil éster de ácido 2-hidroximetil-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1,4-dicarboxílico

Adicionou-se cloroformiato de 9-fluorenilmetila (958 mg) a uma solução mista de 3-hidroximetil-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1-

carboxilato de metila (867 mg) em cloreto de metileno (20 ml) e bicarbonato de sódio saturado água (20 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. A camada orgânica foi separada da solução de reação. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> acetato de etila) dando 916 mg do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS; m/z 527 [$M^+ + H$].

10 Síntese de 1-(9H-fluoren-9-ilmeil) éster 4-metil éster de ácido 2-(2-etoxicarbonilvinil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1,4-dicarboxílico

Uma solução de DMSO (406 mg) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionada a uma solução de cloreto de oxalila (440 mg) em cloreto de metileno (10 ml) em um fluxo de nitrogênio a -78°C , e a solução de reação foi agitada a -78°C durante 15 minutos. Uma solução de 1-(9H-fluoren-9-ilmeil) éster 4-metil éster de ácido 2-hidroximetil-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1,4-dicarboxílico (916 mg) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionada à solução de reação, que então foi agitada a -78°C durante 45 minutos. Adicionou-se trietilamina (1,21 ml) à solução de reação, que então foi agitada a -78°C durante 20 minutos e à temperatura ambiente durante 40 minutos. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto bruto de aldeído.

Adicionou-se fosfonoacetato de trietila (778 mg) a uma suspensão de hidreto de sódio (contendo 60% de óleo mineral, 104 mg) em THF (15 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Uma solução do composto de aldeído bruto sintetizado

acima em THF (5 ml) foi adicionada à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> heptano:acetato de etila = 1:1) para se obter 1,03 g de uma mistura de isômeros E/Z do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 617[M⁺+Na].

Síntese de 3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1-carboxilato de metila

Adicionou-se dietilamina (2 ml) a uma solução de 1-(9H-fluoren-9-ilmeil) éster 4-metil éster de ácido 2-(2-etoxicarbonilvinil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1,4-dicarboxílico (1,03 g) em acetonitrila (10 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A solução de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano -> acetato de etila) dando 422 mg de uma mistura de isômeros E/Z do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

ESI-MS;m/z 373[M⁺+H].

Síntese de 4-(3-butenoil)-3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1-carboxilato de metila

Adicionou-se BOPCl (557 mg) a uma solução de 3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)piperazino-1-carboxilato de metila (422 mg), trietilamina (0,61 ml), e ácido vinilacético (0,19 ml) em THF (15 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionou-se ácido clorídrico aquoso 1 N e acetato de etila à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi

lavada com bicarbonato de sódio saturado água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e, então, concentrada sob pressão reduzida dando 643 mg de uma mistura de isômeros E/Z [] um produto bruto do composto titular. O valor de propriedade do composto é como a seguir.

5 ESI-MS;m/z 441[M⁺+H].

Síntese de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3,4,6,7,9a-hexaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila

Adicionou-se catalisador de Grubbs de 2a. geração (124 mg) a uma solução de 4-(3-butenoil)-3-(2-etoxicarbonilvinil)-5-(3,4,5-trifluorofenil) piperazino-1-carboxilato de metila (643 mg) em cloreto de metileno (50 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo durante uma hora. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,2 ml) à solução de reação, que então foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila) dando 174 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS;m/z 341[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)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).

Síntese de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila

Adicionou-se óxido de platina (10 mg) a uma solução de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3,4,6,7,9a-hexaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxila de metila obtido por meio de realização, novamente, do método acima (292 mg) em metanol (5 ml), e a solução de reação foi

agitada em uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante três horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida dando 255 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

- 5 ESI-MS; m/z 343 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) 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, $J=12,8$ Hz, 0,5H), 3,19(t, $J=12,8$ Hz, 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, $J=14,0$ Hz, 0,5H), 4,28(brd, $J=14,0$ Hz,
 10 0,5H), 5,34(brd, $J=15,2$ Hz, 1H), 6,82(t, $J=6,4$ Hz, 2H).

- Síntese de (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila e (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila
- 15

- Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,05 ml) a uma solução de (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila (37 mg) e TMED (0,06 ml) em cloreto de metileno (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos.
- 20 Adicionou-se iodo (41 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante duas horas. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de iodeto bruto.
- 25 Adicionou-se fosfito de trietila (1 ml) ao composto de iodeto bruto resultante, e a solução de reação foi agitada a 120°C durante 40 minutos. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. A uma solução mista do resíduo em THF (3 ml) e etanol (1 ml), adicionou-se 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (23 mg)

e monoidrato de hidróxido de lítio (14 mg), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (heptano:acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila -> acetato de etila:metanol = 9:1) para se obter 20 mg de um racemizado do composto titular. O racemizado resultante (20 mg) foi separado por meio de CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 18 minutos (7,8 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 41 minutos (6,3 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 18 minutos (Exemplo 97) são como a seguir.

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).

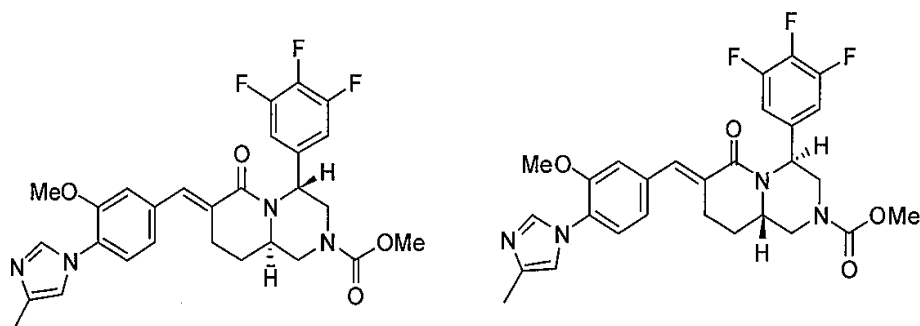
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 41 minutos (Exemplo 98) são como a seguir.

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),
5 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).

Exemplos 99 e 100

- Síntese de (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-
10 alpirazino-2-carboxilato de metila e (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-
imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-
trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila

Fórmula 73

- Síntese de (4R*,9aR*)-6-oxo-4-(3,4,5-
15 trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila

Obteve-se 100 mg do composto titular de uma mistura de isômeros de 1-[2-alilamino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]aziridina-2-carboxilato de etila (5,7 g) da mesma maneira que nos Exemplos 97 e 98. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

- 20 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).

Síntese de (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila e (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila

Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,13 ml) a uma solução de metila (4R*,9aR*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato (100 mg) e TMED (0,26 ml) em cloreto de metileno (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. Adicionou-se iodo (111 mg) à solução de reação, que então foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se acetato de etila e uma solução saturada de tiosulfato de sódio à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida dando um composto de iodo bruto. Adicionou-se trietil fosfito (1 ml) ao composto de iodo bruto resultante, e a solução de reação foi agitada a 120°C durante duas horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, concentrada sob pressão reduzida. A uma solução mista do resíduo em THF (4 ml) e etanol (1 ml) adicionou-se 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (63 mg) e monoidrato de hidróxido de lítio (37 mg), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante seis horas. Adicionou-se acetato de etila e salmoura à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila 1:1 -> acetato de etila) dando 112 mg de um racemizado do composto titular. 25 mg do racemizado relutante foram

separados por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 21 minutos (7,1 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 31 minutos (7,2 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 21 minutos (Exemplo 99) são como a seguir.

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).

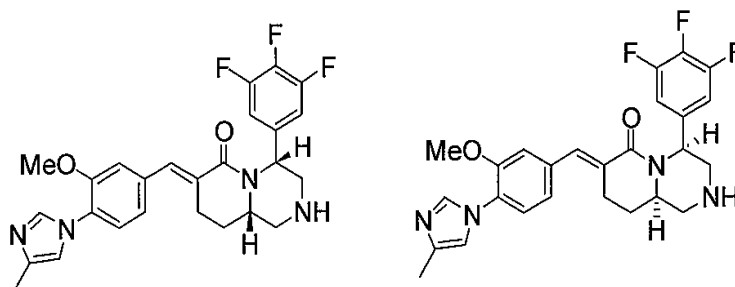
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 31 minutos (Exemplo 100) são como a seguir.

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).

Exemplos 101 e 102

Síntese de (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona e (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Fórmula 74



Adicionou-se iodotrimetilsilano (0,91 ml) a uma solução de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila (175 mg) em cloreto de metileno (20 ml), e a solução de reação foi aquecida em refluxo durante três horas. A solução de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se sequencialmente metanol e uma solução de hidróxido de sódio 1N à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol 9:1) para se obter 163 mg de um racemizado do composto titular. 25 mg do racemizado relutante foram separados por meio de CHIRALPAKTM AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,7 minutos (5,2 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 9,5 minutos (3,0 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 7,7 minutos (Exemplo 101) são como a seguir.

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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo
5 titular com um tempo de retenção de 9,5 minutos (Exemplo 102) são como a seguir.

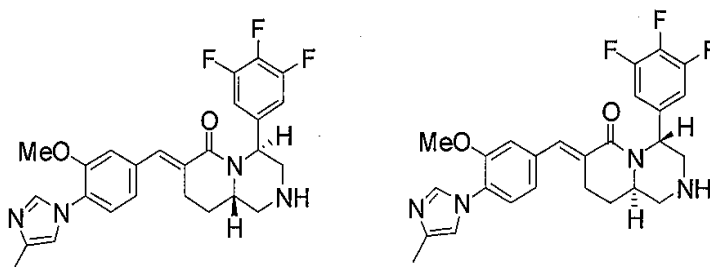
ESI-MS;m/z 483[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

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),
10 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).

Exemplos 103 e 104

15 Síntese de (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona e (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Fórmula 75



20 Obteve-se 78 mg de um racemizado do composto titular a partir de (4R*,9aR*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila (81 mg) da mesma maneira que nos Exemplos 101 e 102. 78 mg do racemizado relutante foram separados por meio de

CHIRALPAK™ AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano:etanol a 1:1) para se obter o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 14 minutos (23 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (23 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 14 minutos (Exemplo 103) são como a seguir.

ESI-MS;m/z 483[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)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=11,2Hz,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=12,8Hz,1H),3,58-3,67(m,1H),3,86(s,3H), 5,89(d,J=3,2Hz,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=0,8Hz,1H), 7,80(s,1H).

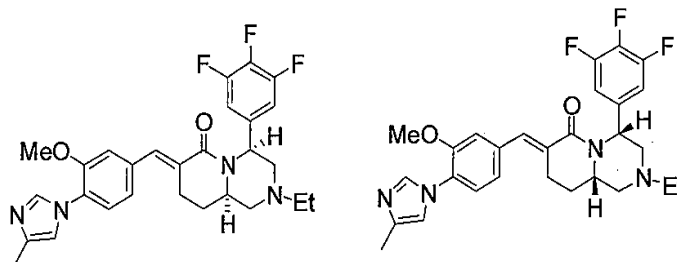
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 25 minutos (Exemplo 104) são como a seguir.

ESI-MS;m/z 483[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)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=11,2Hz,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=12,8Hz,1H),3,58-3,67(m,1H),3,86(s,3H),5,89(d, J=3,2Hz,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=0,8Hz,1H),7,80(s,1H).

Exemplos 105 e 106

Síntese de (4S,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona e (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-

ona

Fórmula 76

Adicionou-se seqüencialmente ácido clorídrico aquoso 1 N (0,29 ml) e cianoboroidreto de sódio (18 mg) a uma solução de (4R*,9aS*)-7-
 5 {1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (47 mg) e acetaldeído (13 mg) em etanol (5 ml) a 0°C, e a solução de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante duas horas. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado água e acetato de etila à solução de reação, e a
 10 camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente de eluição: acetato de etila -> acetato de etila:metanol a 4:1) para se obter 37 mg de um racemizado do composto titular. 37 mg do racemizado
 15 relutante foram separados por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23 minutos (8 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 42 minutos (6 mg; >99% ee).

20 Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 23 minutos (Exemplo 105) são como a seguir.

ESI-MS;m/z 511[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):

1,08(t,J=7,2Hz,3H),1,75-1,87(m,1H),1,98-2,05(m,1H),2,26(t,

J=11,2Hz,1H),2,30(s,3H),2,32(dd,J=12,4,8,8Hz,1H),2,44(q,J=7,2Hz,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=1,6Hz,1H),7,02(dd,J=8,0,1,6Hz,1H),7,24(d,J=8,0Hz,1H),7,64(brs,1H),7,71(d,J=1,2Hz,1H).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 42 minutos (Exemplo 106) são como a seguir.

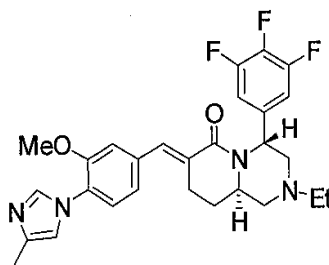
ESI-MS;m/z 511[M⁺+H].RMN ¹H(CDCl₃)δ(ppm):
1,08(t,J=7,2Hz,3H),1,75-1,87(m,1H),1,98-2,05(m,1H),2,26(t,J=11,2Hz,1H),2,30(s,3H),2,32(dd,J=12,4,8,8Hz,1H),2,44(q,J=7,2Hz,2H),2,70-2,82(m,1H),2,94-3,00(m,1H),3,05-3,18(m,2H),3,80-3,88(m,4H),4,77(dd,J=8,8,4,8Hz,1H),6,89-6,93(m,3H),6,99(d,J=1,6Hz,1H),7,02(dd,J=8,0,1,6Hz,1H),7,24(d,J=8,0Hz,1H),7,64(brs,1H),7,71(d,J=1,2Hz,1H).

Exemplo 107

Síntese de (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

20

Fórmula 77



Obteve-se 15 mg do composto titular da mesma maneira que nos Exemplos 105 e 106 a partir de (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) obtida nos Exemplos 103 e 104. Os valores de

propriedade do composto são como a seguir.

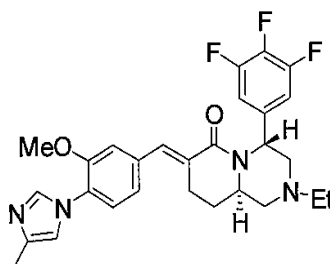
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

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-
5 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).

Exemplo 108

Síntese de (4S,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-
10 imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-
a]pirazin-6-ona

Fórmula 78



Obteve-se 13 mg do composto titular da mesma maneira que
nos Exemplos 105 e 106 a partir de (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-
15 imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-
a]pirazin-6-ona (20 mg) obtida nos Exemplos 103 e 104. Os valores de
propriedade do composto são como a seguir.

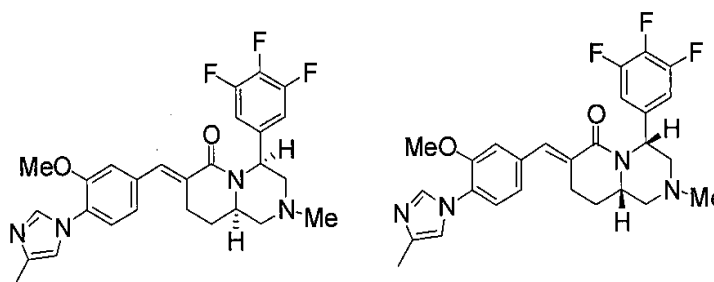
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm):

1,15(t,J=7,2Hz,3H),1,50-1,63(m,1H),1,90-2,01(m,2H),
20 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).

Exemplos 109 e 110

Síntese de (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona e (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Fórmula 79



Obteve-se um racemizado do composto titular a partir de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) e formaldeído (6 mg) da mesma maneira que nos Exemplos 105 e 106. O racemizado resultante foi separado por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 24 minutos (5,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 38 minutos (4,8 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 24 minutos (Exemplo 109) são como a seguir.

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).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 38 minutos (Exemplo 110) são como a seguir.

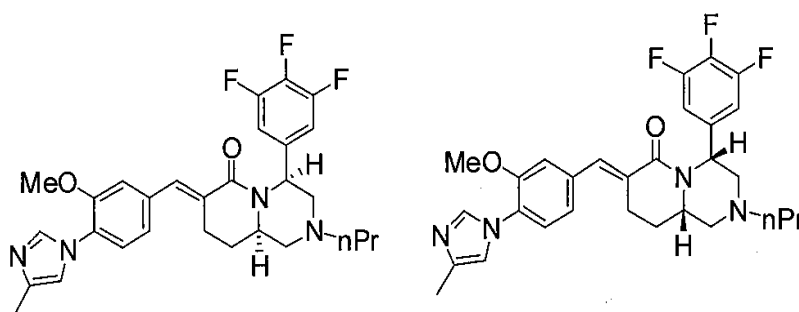
ESI-MS; m/z 497 [$M^+ + H$]. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm):

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, $J=9,2,4,8$ Hz, 1H), 6,88-
6,94(m, 3H), 7,00(brs, 1H),
7,03(brd, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,25(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,65(brs, 1H), 7,72(s, 1H).

Exemplos 111 e 112

Síntese de (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona e (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-2-propil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Fórmula 80



Obteve-se um racemizado do composto titular a partir de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) e propionaldeído (0,009 ml) da mesma maneira que nos Exemplos 105 e 106. O racemizado resultante foi separado por meio de CHIRALPAK™ IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvel: etanol) dando o composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26 minutos (6,3 mg; >99% ee) e o composto opticamente ativo

titular com um tempo de retenção de 38 minutos (6,58 mg; >99% ee).

Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 26 minutos (Exemplo 111) são como a seguir.

5 ESI-MS; m/z 525 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):
0,88(t, $J=7,6$ Hz, 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,
 $J=8,0,4,4$ Hz, 1H), 6,88-6,94(m, 3H), 6,98(brs, 1H),
10 7,01(brd, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,24(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,64(brs, 1H), 7,70(d, $J=0,8$ Hz, 1H).

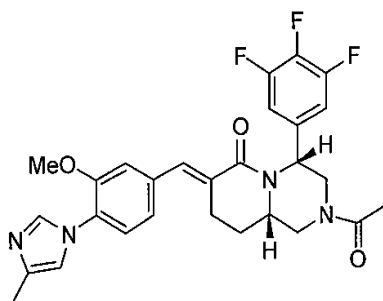
Os valores de propriedade do composto opticamente ativo titular com um tempo de retenção de 38 minutos (Exemplo 112) são como a seguir.

15 ESI-MS; m/z 525 $[M^+ + H]$.RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm):
0,88(t, $J=7,6$ Hz, 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,
 $J=8,0,4,4$ Hz, 1H), 6,88-6,94(m, 3H), 6,98(brs, 1H),
20 7,01(brd, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,24(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,64(brs, 1H), 7,70(d, $J=0,8$ Hz, 1H).

Exemplo 113

Síntese de (4R*, 9aS*)-2-acetil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Fórmula 81



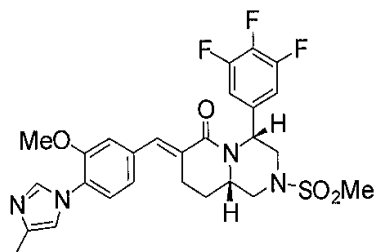
Adicionou-se anidrido acético (0,5 ml) a uma solução de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) em piridina (1 ml), e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila -> acetato de etila:metanol4:1) para se obter 10,2 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

ESI-MS; m/z 525 $[M^+ + H]$.RMN $^1H(CDCl_3)\delta(ppm)$:
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).

20

Exemplo 114

Síntese de (4R*,9aS*)-2-metanossulfonil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona

Fórmula 82

25

Adicionou-se sequencialmente IPEA (0,02 ml) e cloreto de

metanossulfonila (0,004 ml) a uma solução de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) em cloreto de metileno (3 ml), e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora.

5 Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila 1:1 -> acetato de etila -> acetato de etila:metanol 4:1) para se obter 24

10 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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),

15 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

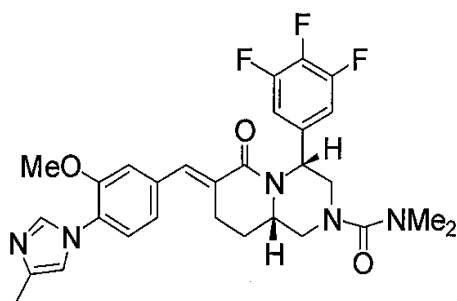
20 (d,J=2,4Hz,1H).

Exemplo 115

Síntese de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxílico ACID dimetilamida

25

Fórmula 83



Adicionou-se sequencialmente IPEA (0,02 ml) e cloreto de dimetilcarbamil (0,006 ml) a uma solução de (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona (20 mg) em cloreto de metileno (3 ml), e a solução de reação foi agitada a 0°C durante uma hora e à temperatura ambiente durante cinco horas. Adicionou-se acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado água à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (veículo: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano:acetato de etila 1:1 -> acetato de etila -> acetato de etila:metanol 4:1) para se obter 17 mg do composto titular. Os valores de propriedade do composto são como a seguir.

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).

Exemplo de teste 1

Quantificação de peptídeo Aβ em cultura de neurônios de cérebro de feto de rato

(1) Cultura neuronal primária de rato

Preparou-se culturas neuronais primárias a partir do córtex cerebral de ratos Wistar embrionários no dia 18 (Charles River Japan, Yokohama, Japão). Especificamente, o embriões foram removidos assepticamente de ratas prenhes sob anestesia. O cérebro foi isolado do embrião e imerso em um meio L-15 gelado (Invitrogen Corp. número de catálogo 11415-064, Carlsbad, CA, E.U.A., ou SIGMA L1518, por exemplo). O córtex cerebral foi recolhido do cérebro isolado sob um microscópio estereoscópico. Os fragmentos de córtex cerebrais recolhidos foram tratados enzimaticamente em uma solução de enzima contendo 0,25% de tripsina (Invitrogen Corp. número de catálogo 15050-065, Carlsbad, CA, E.U.A.) e 0,01% de DNase (Sigma D5025, St. Louis, MO, E.U.A.) a 37°C durante 30 minutos para dispersar as células. Aqui, a reação enzimática foi interrompida por meio de adição de soro de cavalo inativado à solução. A solução tratada enzimaticamente foi centrifugada a 1.500 rpm durante cinco minutos para remover o sobrenadante. Adicionou-se de 5 a 10 ml de um meio à massa de células resultante. Usou-se meio neurobasal (Invitrogen Corp. número de catálogo 21103-049, Carlsbad, CA, E.U.A.) suplementado com 2% de suplemento B27 (Invitrogen Corp. número de catálogo 17504-044, Carlsbad, CA, E.U.A.), 25 µM de 2-mercaptoetanol (2-ME, WAKO número de catálogo 139-06861, Osaka, Japão), 0,5 mM de L-glutamina (Invitrogen Corp. número de catálogo 25030-081, Carlsbad, CA, E.U.A.), e antibióticos-antimicóticos (Invitrogen Corp. número de catálogo 15240-062, Carlsbad, CA, E.U.A.), como o meio (Neurobasal/B27/2-ME). No entanto, o meio Neurobasal acima não suplementado com 2-ME (Neurobasal/B27) foi usado para o ensaio. As células foram redispersadas por meio de pipetagem branda da massa de células à qual o meio foi adicionado. A dispersão de células foi filtrada através de uma tela de nylon com malha de 40 µm (Cell Strainer, número de catálogo 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, E.U.A.) para se

remover a massa de células remanescente, e, assim, obteve-se uma suspensão de células neuroniais. A suspensão de células neuroniais foi diluída com o meio e, então, plaqueada em um volume de 100 µl/poço a uma densidade de células inicial de 5×10^5 células/cm² em uma placa de cultura em poliestireno com 96 poços previamente revestida com poli-L ou D-lisina (Falcon, número de catálogo 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, E.U.A.) revestida com poli-L-lisina usando-se o método mostrado abaixo, ou ambientes de células BIOCOATTM Poli-D-lisina equipamento de células com placa de 96 poços, número de catálogo 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, E.U.A.). Realizou-se revestimento com Poli-L-lisina como a seguir. 100 µg/ml de uma solução de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, E.U.A.) foi preparada assepticamente com um tamponador de borato 0,15 M (pH 8,5). Adicionou-se 100 µl/poço da solução às placas de cultura em poliestireno com 96 poços e isto foi incubado à temperatura ambiente durante uma ou mais horas ou a 4°C de um dia para o outro ou mais tempo. A placa de cultura em poliestireno com 96 poços revestida foi lavada com água estéril por quatro ou mais vezes, e então secada ou enxaguada com, por exemplo, meio ou PBS estéril, e usada para plaqueamento de células. As células plaqueadas foram cultivadas na placa de cultura a 37°C em 5% de CO₂-95% de ar durante um dia. Em seguida, a quantidade total do meio foi substituída por um meio Neurobasal/B27/2-ME fresco, e então as células foram cultivadas durante mais três dias.

(2) Adição de composto

A droga foi adicionada à placa de cultura no dia 4 de cultura, como a seguir. A quantidade total do meio foi removida dos poços, e adicionou-se a isto 180 µl/poço de meio Neurobasal não contendo 2-ME e contendo 2% de B-27 (Neurobasal/B27). Uma solução do composto de teste em sulfóxido de dimetila (abreviado a seguir como DMSO) foi diluída com Neurobasal/B27 a 10 vezes a concentração final. Adicionou-se 20 µl/poço da

diluição, e isto foi misturado suficientemente com o meio. A concentração final de DMSO foi de 1% ou menos. Adicionou-se apenas DMSO ao grupo de controle.

(3) Retirada de amostra

5 As células foram cultivadas durante três dias após a adição do composto, e recolheu-se a quantidade total do meio. O meio resultante foi usado como uma amostra para ELISA. A amostra não foi diluída para medição ELISA de A β x-42 e diluída 5 vezes com um diluente fornecido com um kit ELISA para medição ELISA de A β x-40.

10 (4) Avaliação da sobrevida de células

A sobrevida das células foi avaliada por meio de um ensaio de MTT de acordo com o procedimento a seguir. Após recolhimento do meio, adicionou-se às células 100 μ l/poço de um meio preaquecido. Adicionalmente, adicionou-se às células 8 μ l/poço de uma solução de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, E.U.A.) em D-PBS(-) (solução salina tamponada com fosfato Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, E.U.A.). A placa de cultura de poliestireno de 96 poços foi incubada em uma incubadora a 37°C em 5% de CO₂-95% de ar durante 20 minutos. Adicionou-se a isto 100 μ l/poço de um tamponador de lise de MTT, e cristais de MTT formazan foram dissolvidos suficientemente no tamponador na incubadora a 37°C em 5% de CO₂-95% de ar. Em seguida, mediu-se a absorbância a 550 nm em cada poço. O tamponador de lise de MTT foi preparado como a seguir. 100 g de SDS (dodecil sulfato de sódio (lauril sulfato de sódio), WAKO 191-07145, Osaka, Japão) foi dissolvido em uma solução mista de 250 ml de N,N'-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japão) com 250 ml de água destilada. Adicionou-se mais 350 μ l de cada um de ácido clorídrico concentrado e ácido acético concentrado à solução para permitir que a solução apresente um pH final de cerca de 4,7.

Após a medição, poços não apresentando células plaqueadas e

contendo apenas o meio de solução de MTT foram ajustados como fundo (bkg, *background*). Os valores medidos foram aplicados respectivamente à fórmula a seguir, incluindo subtrair dos mesmos os valores de fundo [bkg]. Assim, calculou-se a proporção contra o grupo de controle (grupo não tratado com a droga, CTRL) (% do CTRL) para comparar e avaliar atividades de sobrevida das células.

$$\% \text{ do CTRL} = (A550_{\text{amostra}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{bkg}}) \times 100$$

(A550_amostra: absorbância a 550 nm de poço de amostra, A550_bkg: absorbância a 550 nm de poço de fundo [bkg], A550_CTRL: absorbância a 550 nm de poço de grupo de controle)

(5) A β ELISA

Para A β ELISA, usou-se o kit ELISA para β amiloide de humano/rato (42) Wako (#290-62601) e o kit ELISA para β amiloide de humano/rato (40) Wako (#294-62501) da Wako Pure Chemical Industries, Ltd., ou kit de ensaio de beta amiloide humano (1-42) (#27711) e kit de ensaio de beta amiloide humano (1-40) (#27713) da Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.). Realizou-se A β ELISA de acordo com os protocolos recomendados pelos fabricantes (métodos descritos nos documentos anexos). No entanto, a curva de calibração de A β foi criada usando-se peptídio beta-amiloide 1-42, peptídio de rato e beta-amiloide 1-40 (Calbiochem, #171596 [A β ₄₂], #171593 [A β ₄₀]). Os resultados são mostrados nas Tabelas 1 e 2 como percentual relativo à concentração de A β no meio do grupo de controle (% do CTRL).

25 Tabela 1

Composto de teste	Atividade para reduzir a produção de A β 42 IC ₅₀

	(nM)
Exemplo 3	63
Exemplo 6	120
Exemplo 8	73
Exemplo 11	97
Exemplo 13	91
Exemplo 15	80
Exemplo 17	68
Exemplo 19	129
Exemplo 30	109
Exemplo 41	47
Exemplo 43	66
Exemplo 44	94
Exemplo 45	160
Exemplo 47	220
Exemplo 49	210
Exemplo 54	254

Tabela 2

Composto de teste	Atividade para reduzir a produção de Aβ 42 IC₅₀

Exemplo 56	55
Exemplo 57	62
Exemplo 58	73
Exemplo 64	67
Exemplo 65	68
Exemplo 83	37
Exemplo 89	88
Exemplo 90	39
Exemplo 91	33
Exemplo 92	40

Tabela 3

Composto de teste	Atividade para reduzir a produção de A β 42 IC ₅₀ (nM)
Exemplo 95	87
Exemplo 96	65
Exemplo 110	29

A partir dos resultados das Tabelas de 1 a 3, confirmou-se que o composto da presente invenção apresenta uma atividade para reduzir a produção de A β 42.

5

Exemplo de teste 2

Efeito sobre a produção de β amilóide no fluido cerebrospinal, cérebro e plasma de ratos

Animais foram transferidos para um laboratório no dia precedente ao início do experimento (dia 0). Atribuiu-se números provisórios individuais na cauda dos animais, com uma caneta a óleo. Mediu-se seus pesos corporais, e realizou-se o tratamento. Em seguida, atribuiu-se novamente números individuais aos animais. Administrou-se forçosamente por via oral veículo ou amostra aos

10

ratos uma vez por dia ao longo de três dias desde o início do experimento (dia 1) (5 ml/kg). Seis horas após a administração oral final, administrou-se nos ratos Nembutal (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka) intraperitonealmente (50 mg/kg). Sob anestesia, realizou-se incisão na região posterior da nuca, e inseriu-se uma agulha 25G na cisterna cerebelomedular para recolher cerca de 100 µl de fluido cérebro-espinhal. O fluido cérebro-espinhal recolhido foi colocado em um tubo contendo 1 µl de 100 mmol/l de p-ABSF (4-(2-aminoetil)benzenossulfonilfluoreto) e foi conservado em gelo para evitar decomposição do Aβ. Em seguida, abriu-se a cavidade abdominal, e recolheu-se cerca de 2,5 ml de sangue da aorta abdominal usando-se uma seringa de heparina, e isto foi conservado em gelo. Por fim, os ratos foram decapitados, removendo-se o cérebro que foi lavado ligeiramente com solução salina gelada, e mediu-se então o peso úmido de cada metade do cérebro, e cada metade do cérebro foi colocada em um tubo de 15 ml e congelada com nitrogênio líquido. A amostra de cérebro removida foi crioconservada até a medição. O fluido cérebro-espinhal foi centrifugado a 4°C, a 7.000 rpm, durante cinco minutos, e, então, o sobrenadante foi recolhido para se medir o Aβ. O sangue foi centrifugado a 4°C, a 3.000 rpm, durante cinco minutos, e, então, recolheu-se o plasma para medir Aβ.

Para medição de Aβ40 e Aβ42, o plasma ou fluido cérebro-espinhal foi diluído com um diluente fornecido com um kit de medição de Aβ. Adicionou-se 70% de ácido fórmico ao tecido do cérebro (cérebro direito) a 1 ml por 100 mg (peso úmido) do tecido, e o tecido do cérebro foi sonificado. Imediatamente após a sonificação, a mistura foi diluída 20 vezes com um tamponador de 0,9 mol/l de tris (Tris(hidroximetil)aminometeno) (pH 12) e neutralizada. O líquido neutralizado foi usado diretamente para medição de Aβ.

Aβ foi medido de acordo com a instrução incluída no kit de medição. Especificamente, adicionou-se 100 µl de cada um de fluido cerebroespinhal diluído, a amostra de plasma diluído, ou o líquido original do cérebro antes da neutralização, em uma microplaca apresentando anticorpos Aβ40

e A β 42 em fase sólida. Adicionou-se 100 μ l cada de várias concentrações de soluções padrão de A β na microplaca, e realizou-se a reação a 4°C de um dia para o outro. A microplaca foi lavada com uma solução de lavagem fornecida com o kit de medição por cinco vezes. Em seguida, adicionou-se na microplaca um anticorpo secundário marcado com HRP, e realizou-se a reação a 4°C durante uma hora. Após esta reação, a microplaca foi lavada com a mesma solução de lavagem por cinco vezes e colorida com uma solução de TMB, e a solução de coloração foi interrompida com uma solução de interrupção. Em seguida, mediu-se a absorbância a 450 nm por meio de SPECTRA MAX 190 (Molecular Devices, Sunnyvale, California, E.U.A.). As concentrações de A β 40 e A β 42 em cada amostra foram calculadas da curva padrão.

Efeitos da invenção

O composto da fórmula geral (I) ou (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção tem um efeito de reduzir a produção de A β 42 ou análogos. Assim, a presente invenção pode proporcionar particularmente um agente terapêutico ou profilático para uma doença neurodegenerativa causada por A β , como doença de Alzheimer ou síndrome de Down.

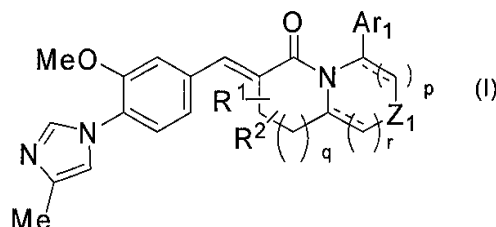
Aplicabilidade industrial

O composto da fórmula geral (I) da presente invenção tem um efeito de redução a produção de A β 40 e A β 42, e, portanto, é particularmente útil como um agente profilático ou terapêutico para uma doença neurodegenerativa causada por A β , como doença de Alzheimer ou síndrome de Down.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o composto caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):

5 [fórmula 1]



em que

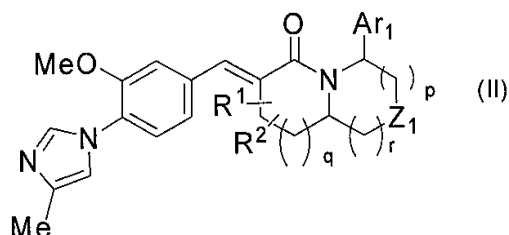
---- representa uma ligação simples ou uma dupla ligação; Ar₁ representa um grupo fenila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre grupo substituinte A1 ou um grupo piridinila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre grupo substituinte A1; R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa um grupo selecionado do seguinte grupo substituinte A1; Z₁ representa um grupo metileno ou grupo vinileno, que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre grupo substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo substituinte A1; e p, q, e r são iguais ou diferentes e representa um número inteiro de 0 a 2:

grupo substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C3-8, (5) um grupo cicloalcóxi C3-8, (6) um grupo alquila C1-6, em que o grupo alquila C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, grupo alcóxi C1-6, e grupo cicloalcóxi C3-8, (7) um grupo alcóxi C1-6, em que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio,

grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-8, (8) um grupo amino que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, em que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (9) um grupo carbamoila que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, em que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (10) um grupo carboxila, (11) um grupo alcóxi C1-6, em que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-8, (12) um grupo alquila C1-6, e (13) a Grupo alquilsulfonila C1-6.

2. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, o composto caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (II):

15 [fórmula 2]



em que Ar₁ representa um grupo fenila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre grupo substituinte A1 ou um grupo piridinila que pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados dentre grupo substituinte A1; R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um representa um grupo selecionado do seguinte grupo substituinte A1; Z₁ representa um grupo metileno ou grupo vinileno, que pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados dentre grupo substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo substituinte A1; e p, q, e r são iguais ou diferentes e representa um número inteiro de 0 a 2;

grupo substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C3-8, (5) um grupo cicloalcóxi C3-8, (6) um grupo alquila C1-6, em que o grupo alquila C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que
5 consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, grupo alcóxi C1-6, e grupo cicloalcóxi C3-8, (7) um grupo alcóxi C1-6, em que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-
10 8, (8) um grupo amino que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, em que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (9) um grupo carbamoila que pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6, em que os grupos alquila C1-6 podem ser substituídos por de 1 a 3 átomos de halogênio, (10) um grupo carboxila, (11)
15 um grupo alcoxycarbonila C1-6, em que o grupo alcóxi C1-6 pode ser substituído por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste de um átomo de halogênio, grupo hidroxila, grupo ciano, grupo cicloalquila C3-8, e grupo cicloalcóxi C3-8, (12) um grupo alquila C1-6 e (13) um C1-6 alquilsulfonila.

20 3. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio.

25 4. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno que pode ser substituído por 1 ou 2 átomos de halogênio.

5. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo

de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio; e p, q, e r, cada um, representam 1.

6. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 5, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; e p, q, e r, cada um, representam 1.

7. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, grupo hidroxila, e átomo de halogênio; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0.

8. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 7, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0.

9. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um átomo de oxigênio; e p, q, e r, cada um, representam 1.

10. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um

grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p representa 1; e q e r, cada um, representam 0.

11. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 10, o composto caracterizado pelo fato de que
5 Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p representa 1; e q e r, cada um, representam 0.

12. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo
10 de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 0.

13. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12, o composto caracterizado pelo fato de que
15 Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q
20 representa 0.

14. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um
25 grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p representa 1; q representa 2; e r representa 0.

15. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 14, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, e o grupo metileno pode ser substituído por

1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p representa 1; q representa 2; e r representa 0.

16. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de
5 que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 2.

17. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo
10 de acordo com a reivindicação 16, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6 e grupo hidroxila; p e r, cada um, representam 1; e q representa 2.

15 18. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo vinileno, em que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 ou átomos de halogênio; p representa 0; e q e r, cada um, representam 1.

20 19. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 18, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo vinileno, em que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6; p representa 0; e q e r, cada um, representam 1.

25 20. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo vinileno, em que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6 ou átomos de halogênio; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0.

21. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 20, o composto caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo vinileno, em que o grupo vinileno pode ser substituído por um ou dois grupos alquila C1-6; p e q, cada um, representam 1; e r representa 0.

22. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Ar_1 representa um grupo fenila substituído por de 1 a 3 átomos de halogênio.

23. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que Ar_1 representa um grupo fenila substituído por de 1 a 3 átomos de flúor ou átomos de cloro.

24. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, o composto caracterizado pelo fato de que Ar_1 representa um grupo fenila substituído por 2 ou 3 átomos de halogênio.

25. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 22, 23, e 24, o composto caracterizado pelo fato de que Ar_1 representa um grupo fenila substituído por um átomo de flúor.

26. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um representa um substituinte selecionado do grupo que consiste de um grupo alquila C1-6, átomo de halogênio, e grupo hidroxila.

27. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o composto caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do seguinte grupo:

- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,
- 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,
- 5 3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,
- 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,
- 5) (E)-(3R)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9R)-hexaidroindolizin-5-ona,
- 10 6) (E)-(3S)-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(9S)-hexaidroindolizin-5-ona,
- 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-fenil-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 20 11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 25 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-

- metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona,
- 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona,
- 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona,
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona,
- 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 21) (E)-(5S)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aS)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-(8aR)-hexaidroindolizin-3-ona,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona,
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-3-ona,
- 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil) octaidroquinolizin-4-ona,

- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(4-metoxifenil) octaidroquinolizin-4-ona,
- 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 5 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirido[1,2-a]azepin-6-ona,
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirrolidin-3-ona,
- 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirrololo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 10 35) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]benzoato de metila,
- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hidroximetilfenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cianofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 38) ácido (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]benzóico,
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 20 40) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-oxooctaidroquinolizin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida,
- 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 25 42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

- imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,
- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,
- 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,
- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-8-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-8-metil-octaidroquinolizin-4-ona,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metilimidazol-1-il)benzilideno]-4-fenilexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorofenil)-2-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirrolidin-3-ona,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidropirrolo[1,2-a]azepin-5-ona,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,

- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 5 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-clorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidroindolizin-5-ona,
- 10 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 15 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] octaidroquinolizin-4-ona,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]octaidroquinolizin-4-ona,
- 20 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,8,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 25 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-metóxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

74) (E)-(S)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-3,4,8,9-tetraidro-7H-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)-1,2,3,6,7,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,

80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-4-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,

84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,

- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hidróxi-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)octaidroquinolizin-4-ona,
- 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-1,2,3,6,9,9a-hexaidroquinolizin-4-ona,
- 5 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-3-(2,4,6-trifluorofenil)hexaidroindolizin-5-ona,
- 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 10 92) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}octaidroquinolizin-4-ona,
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorofenil)-6-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno] hexaidroindolizin-5-ona,
- 15 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 20 96) (4R,9aS)-4-(4-clorofenil)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-6-ona,
- 97) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,
- 25 98) (4R,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxilato de metila,
- 99) (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-

a]pirazino-2-carboxilato de metila,

100) (4S,9aS)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-

a]pirazino-2-carboxilato de metila,

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

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

10 ona,

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

15 104) (4R,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

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

20 106) (4R,9aS)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

107) (4R,9aR)-2-etil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-

25 6-ona,

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

109) (4S,9aR)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)fenil]-(E)-metilideno}-2-metil-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona,

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

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

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

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

114) (4R*,9aS*)-2-metanossulfonil-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazin-6-ona, e

115) dimetilamida de ácido (4R*,9aS*)-7-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)octaidropirido[1,2-a]pirazino-2-carboxílico.

28. Agente farmacêutico caracterizado pelo fato de que compreende o composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 27 como um ingrediente ativo.

29. Agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que é um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por amiloide-β.

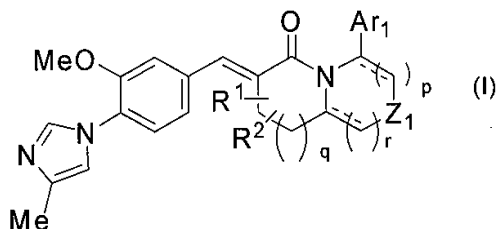
30. Agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a doença causada por amiloide-β é doença de Alzheimer, demência senil, síndrome de Down, ou amiloidose.

RESUMO

“COMPOSTO OU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E AGENTE FARMACÊUTICO”

Composto de cinamida bicíclica representado pela fórmula

5 geral (I):



em que ---- representa uma ligação simples ou uma dupla

ligação; Ar₁ representa um grupo fenila ou grupo piridinila opcionalmente

substituído por de um a três substituintes; R¹ e R² representam, cada um, um

grupo alquila C1-6, um grupo hidroxila, etc.; Z₁ representa um grupo vinileno

10 ou grupo metileno opcionalmente substituído, um átomo de oxigênio, ou um

grupo imino opcionalmente substituído por um grupo alquila C1-6 ou um

grupo acila C1-6; e cada um de p, q, e r é um número inteiro de 0 a 2. Ele

funciona reduzindo Aβ₄₀ e Aβ₄₂. Portanto, ele é particularmente útil como

uma prevenção ou remédio para doenças neurodegenerativas para as quais Aβ

15 é causativo, como doença de Alzheimer e síndrome de Down.