COMPUESTOS QUE INHIBEN EIF4A Y MÉTODOS RELACIONADOS A LOS MISMOS

CAMPO

[001] La presente invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad como inhibidores del factor de iniciación eucariótico 4A (eIF4A), tales como eIF4AI y eIF4AII, así como a composiciones relacionadas y métodos para utilizar los compuestos de la invención como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades dependientes de eIF4A, incluido el tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES

[002] La traducción es el proceso en el que la secuencia de un ARNm dirige la síntesis de una proteína específica. La traducción de la mayoría de los ARNm celulares, y especialmente aquellos que contienen 5'-UTR altamente estructurados o un elemento IRES, depende de la formación de un complejo funcional eIF4F (factor de iniciación eucariótico 4F) que consiste en eIF4A, eIF4E y eIF4G. A. Marintchev et al., Cell, 2009; 136, 447-460. Estas proteínas eIF4 están involucradas en la fase de iniciación de la traducción y ayudan a catalizar el reclutamiento de ARNm a la subunidad ribosómica 40S para formar el complejo de iniciación 48S. eIF4F reconoce la estructura del casquete ("cap") en el extremo 5' del ARNm a través de eIF4E, desenrolla la estructura secundaria de la región 5'-UTR

a través de la actividad helicasa de eIF4A, y se une al complejo 43S mediante interacciones entre eIF4G y eIF3. A. Parsyan et al., Nature Reviews, Molecular Cell Biology, 2011; 12, 235-245.

[003] El factor de iniciación de traducción eIF4A es un miembro de la familia "caja DEAD" de helicasas dependientes de ATP que actúa como una ATPasa dependiente de ARN y helicasa de ARN dependiente ATP de para facilitar la unión de ARNm al ribosoma como parte del complejo eIF4F. eIF4A consta de dos dominios distintos conectados a través de un conector ("linker") corto que son necesarios para la función. La actividad enzimática de eIF4A es estimulada por la formación de un complejo estable con eIF4G. La actividad helicasa de eIF4A solo o como parte del complejo eIF4F aumenta a través de una interacción transitoria con eIF4B. eIF4A existe como una forma libre (eIF4Af) y como una subunidad de eIF4F (eIF4Ac) y se cree que recorre el complejo eIF4F durante el inicio. Cuando se une al complejo eIF4F, eIF4Ac es ~ 20 veces más eficiente como helicasa de ARN que cuando se encuentra solo, lo que lleva a la propuesta de que eIF4Ac es la helicasa funcional para el inicio de la traducción. Se cree que la actividad helicasa de eIF4F (a través de eIF4Ac) desenrolla la estructura secundaria local en 5' UTR de los ARNm para facilitar el reclutamiento de ribosomas dependientes del casquete. Véase, por ejemplo, U.

Harms y col., Nucleic Acids Research, 2014; 1-12; A. Andreou y col., RNA Biology, 2013; 10, 19-32.

[004] Existen tres miembros de la familia eIF4A: eIF4AI, eIF4AII y eIF4AIII. eIF4AI y eIF4AII muestran una similitud del 90-95% a nivel de aminoácidos, participan en la traducción y son esenciales para el crecimiento y el desarrollo. Además de su papel en la iniciación de la traducción, la isoforma eIF4AII también se ha visto implicada en el silenciamiento de ARNm mediado por microARN. eIF4AIII es un 65% similar a las otras dos isoformas y está involucrado en la desintegración mediada por sin sentido. Las tres isoformas de eIF4A son miembros de la familia putativa de proteínas helicasa de ARN de la caja DEAD que se caracterizan por siete motivos de secuencia de aminoácidos altamente conservados implicados en la remodelación de ARN. Estas proteínas están involucradas en prácticamente todos los aspectos del metabolismo del ARN celular, incluida la biogénesis del ribosoma, el empalme, la traducción y la degradación del ARNm.

[005] eIF4A regula selectivamente la traducción de un subconjunto de ARNm. Esta selectividad es el resultado de elementos estructurales y motivos de reconocimiento de secuencia encontrados dentro de 5’-UTR del ARNm. La inhibición de la traducción también se puede regular mediante el supresor tumoral de muerte celular programada 4 (PDCD4). PDCD4 es un

regulador negativo de la traducción que se une y secuestra eIF4A. La asociación de PDCD4 con eIF4A induce un cambio conformacional que impide que eIF4G se una con eIF4A, lo que inhibe el inicio de la traducción. C. Suzuki y col., PNAS, 2008; 105, 3274-3279.

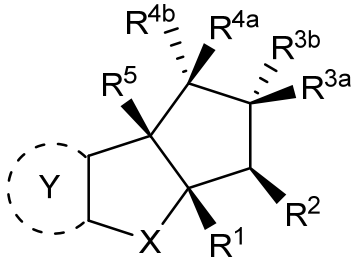
[006] La regulación de la traducción es un campo cada vez más importante ya que tiene implicaciones en una variedad de enfermedades. El inicio de la traducción limita la velocidad y depende de los factores de iniciación eucarióticos. Se han observado alteraciones en la expresión de eIF4A o factores (es decir, eIF4E, eIF4B y PDCD4) que alteran su actividad en muchos cánceres. eIF4E es un oncogen bien establecido que regula la traducción de ARNm oncogénico con 5'-UTR largos o estructurados. La sobreexpresión de eIF4A, eIF4E y eIF4B se ha asociado con un pronóstico precario en las indicaciones de la enfermedad, que incluyen linfoma, pulmón, colon, hígado, ovario y cáncer de mama. La disminución de la expresión de PDCD4 se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer, incluidos pulmón, colon e hígado. Los altos niveles de PDCD4 se han asociado con buenos resultados en ciertos tipos de cáncer de mama. Ver M. Bhat, Nature Reviews Drug Discovery, 2014; 14 261-278; A Modelska et al., Cell Death and Disease, 2015; 6, e1603.

[007] Por consiguiente, aunque se han realizado avances en este campo, sigue existiendo una necesidad significativa en la técnica de compuestos que inhiban específicamente la actividad de eFI4A, particularmente con respecto al papel de eIF4A en la regulación de las vías del cáncer, así como para la composición y los métodos asociados. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

RESUMEN

[008] La presente invención se refiere a compuestos que inhiben o modulan la actividad de eIF4A, así como estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen dichos compuestos y a métodos asociados para tratar afecciones que se beneficiarían de la inhibición de eIF4A, tal como el cáncer.

[009] En una realización, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I



I

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

X es CR^6R^7, O, S, NH, N(C1-C_8)alquilo, C(O), $C=CR^6R^7$, $N(CO)R^8$, S(O) o $S(O)_2$;

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

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

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, CN, C_1-C8(alquilo), (C_1-C_8)haloalquilo, C_2-C_8(alquenilo), (C_2-C_8)alquinilo, OR^9, NHR^9, NR^9R^9, [(C_1-C_8)alquileno]OR^9, [(C_1-C_8)alquileno]NHR^9, [(C1-C8)alquileno]NR^9R^9, $C(O)R^8$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, C(O)[(C_1-C_8)alquileno]NHR^9, C(O)[(C_1-C_8)alquileno]NR^9R^9, CO_2R^9, $C(S)NHR^9$, $C(S)NR^9R^9$, SR^9, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)R^8$, $NR^9(CO)R^8$, $NH(CO)NHR^9$, $NH(CO)NR^9R^9$, $NR^9(CO)NHR^9$, $NR^9(CO)NR^9R^9$, $P(O)(OH)(OR^9)$, $P(O)(OR^9)(OR^9)$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

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

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

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

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

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

R^8 es H, (C_1-C_8)alquilo, halo(C1-C8)alquilo, O(C1-C8)alquilo, O(C1-C8)haloalquilo, cicloalquilo, O(Cicloalquilo), heterociclilo, O(heterociclilo), arilo, O(arilo), heteroarilo u O(heteroarilo);

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

donde los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de NR^9R^9, $[(C_1-C_8)$alquileno$]NR^9R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)[(C_1-C_8)$alquileno$]NR^9R^9$, $C(S)NR^9R^9$, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)NR^9R^9$ o $NR9(CO)NR^9R^9$, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo;

donde cualquier alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre OH, CN, SH, SO_2NH_2, $SO_2(C_1-C_4)$alquilo, $SO_2NH(C_1-C_4)$alquilo, halógeno, NH_2, $NH(C_1-C_4)$alquilo, $N[(C_1-C_4)$alquilo$]_2$, $C(O)NH_2$, COOH, COOMe, acetilo, (C_1-C_8)alquilo, $O(C_1-C_8)$alquilo, $O(C_1-C_8)$haloalquilo,

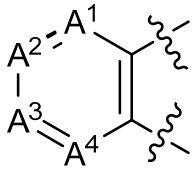
$(C_2$-$C_8)$alquenilo, $(C_2$-$C_8)$alquinilo, haloalquilo, tioalquilo, cianometileno, alquilaminilo, NH_2-C(O)-alquileno, NH(Me)-C(O)-alquileno , CH_2-C(O)-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, alquilcarbonilaminilo, CH_2-$[CH(OH)]_m$-$(CH_2)_p$-OH, CH_2-$[CH(OH)]_m$-$(CH_2)_p$-NH_2 o CH_2-aril-alcoxi;

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

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

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

[010] En una realización, el arilo o heteroarilo de 6 miembros es



donde

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

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

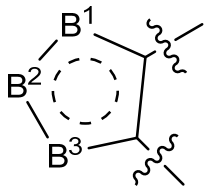
A^3 es N o CR^{12};

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

R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, halógeno, C_1-C_8(alquilo), $(C_1$-$C_8)$haloalquilo, C(O) O$(C_1$-$C_8)$alquilo, C(O)$(C_1$-$C_8)$alquilo, $SO_2(C_1$-$C_8)$alquilo, C_2-C_8(alquenilo), $(C_2$-$C_8)$alquinilo, OR^9, NHR^9, NR^9R^9, CN, $[(C_1$-$C_8)$alquileno]OR9, $[(C_1$-$C_8)$alquileno]NHR^9, $[(C_1$-$C_8)$alquileno]NR^9R^9, C(O)R^8, C(O)NHR^9,

$C(O)NR^9R^9$, $C(O)[(C_1\text{-}C_8)alquileno]NHR^9$, $C(O)[(C_1\text{-}C_8)alquileno]NR^9R^9$, CO_2R^9, $C(S)NHR^9$, $C(S)NR^9R^9$, SR^9, $S(O)R^9$, SO_2R^9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, $NH(CO)R^8$, $NR^9(CO)R^8$, $NH(CO)NHR^9$, $NH(CO)NR^9R^9$, $NR^9(CO)NHR^9$, $NR^9(CO)NR^9R^9$, $P(O)(H)(OR^9)$, $P(O)(OR^9)(OR^9)$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

En una realización, el heteroarilo de 5 miembros es



donde dos cualquiera de B^1, B^2 y B^3 son CR^{14} y N y el átomo del anillo B restante es $N(R^{15})$ o S, en donde R^{14} es H, CN, halógeno, OR^9, SR^9, $(C_1\text{-}C_8)alquilo$, $C(O)O(C_1\text{-}C_8)alquilo$, $C(O)(C_1\text{-}C_8)alquilo$, $SO_2(C_1\text{-}C_8)alquilo$, $SO_2NR^9R^9$, $C(O)NR^9R^9$, NR^9R^9 o $NR^9C(O)R^8$, y R^{15} es H o $(C_1\text{-}C_8)alquilo$.

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

[012] También se proporciona por la presente invención un método para atenuar o inhibir la actividad de eIF4A en al menos una célula que sobreexpresa eIF4A, que comprende poner en contacto la al menos una célula con un compuesto de acuerdo

con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero o farmacéuticamente aceptable sal del mismo

[013] De acuerdo con el método de la invención, al menos una célula es una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer gástrico, una célula de cáncer de tiroides, una célula de cáncer de pulmón, una célula de leucemia, un linfoma de células B, un linfoma de células T, un linfoma de células pilosas, linfoma de células de Hodgkins, linfoma de células no Hodgkins, linfoma de células de Burkitt, una célula de cáncer de páncreas, una célula de melanoma, una célula de melanoma múltiple, una célula de cáncer cerebral, una célula de cáncer de SNC, una célula de cáncer renal, un cáncer de próstata célula, una célula de cáncer de ovario o una célula de cáncer de mama.

[014] De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para tratar una condición dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesita que comprende administrar al mamífero (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (ii) una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

[015] Los compuestos y las formulaciones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención son útiles para tratar

una condición dependiente de eIF4A tal como cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de Burkitt, cáncer de páncreas, melanoma, melanoma múltiple, cáncer cerebral, cáncer del SNC, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de ovario o cáncer de mama.

[016] Las realizaciones anteriores y otros aspectos de la invención son fácilmente evidentes en la descripción detallada que sigue. Varias referencias se exponen aquí que describen con más detalle cierta información de fondo, procedimientos, compuestos y/o composiciones, y se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[017] En la siguiente descripción, se establecen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede practicarse sin estos detalles. A menos que el contexto requiera lo contrario, a través de la presente especificación y las reivindicaciones, la palabra “comprender” y sus variaciones, tales como, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo (es decir, como “incluyendo, pero no limitado a”).

[018] La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que una característica, estructura o característica particular descrita en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. De este modo, las apariencias de las frases "en una realización" o "en realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no necesariamente se refieren todas a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Definiciones

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

[020] "Amino" se refiere al sustituyente $-NH_2$.

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

[022] "Carboxilo" se refiere al sustituyente $-CO_2H$.

[023] "Carbonilo" se refiere a un grupo-C(O)-,-(CO)-o-C(=O)-. Todas las anotaciones se usan indistintamente dentro de la especificación.

[024] "Ciano" se refiere al sustituyente-C≡N.

[025] "Cianoalquileno" se refiere al sustituyente-(alquileno)C≡N.

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

[027] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al sustituyente OH.

[028] "Hidroxialquileno" se refiere al sustituyente-(alquileno)OH.

[029] "Oxo" se refiere a un sustituyente=O.

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

[031] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), de uno a °Cho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6), y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metil-hexilo, 2-metil-hexilo y similares.

[032] "Alquilo inferior" tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente, pero que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C_1-C_4).

[033] "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene al menos un doble enlace y de dos a doce átomos de carbono (alquenilo C_2-C_{12}), de dos a °Cho átomos de carbono (alquenilo C_2-C_8) o de dos a seis carbonos átomos (alquenilo C_2-C_6), y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo,

por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.

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

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

[036] "Alquenileno" se refiere a alqueno divalente. Los ejemplos de alquenileno incluyen sin limitación, etenileno (-

CH=CH-) y todas las formas isoméricas estereoisoméricas y conformacionales de los mismos. "Alquenileno sustituido" se refiere a alqueno sustituido divalente. "Alquenileno opcionalmente sustituido" se refiere a alquenileno o alquenileno sustituido.

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

[038] "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula-OR_a-donde R_a es un alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación,-O-metilo (metoxi),-O-etilo (etoxi),-O-propilo (propoxi),-O-isopropilo (iso-propoxi) y similares.

[039] "Alquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula-NHR_a o-NR_aR_a donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono como se definió anteriormente.

[040] "Cicloalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula-NHR_a o-NR_aR_a donde R_a es un radical cicloalquilo como se define aquí.

[041] "Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula-$NHC(O)R_a$ o-$NRaC(O)R_a$, donde R_a es un radical alquilo

que tiene el número indicado de átomos de carbono como se define aquí.

[042] "Cicloalquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $NHC(O)R_a$ o $NR_aC(O)R_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en la presente memoria.

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

[044] "Cicloalquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula-$C(O)NHR_a$, donde R_a es un radical cicloalquilo como se define en la presente memoria.

[045] "Arilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Ejemplos de arilos son radicales del sistema de anillos hidrocarbonados que comprenden hidrógeno y 6 a 9 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno y de 9 a 12 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno y 12 a 15 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; o un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno y de 15 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los

fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acetenantileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. "Arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

[046] "Arileno" denota arilo divalente, y "arileno sustituido" se refiere a arilo divalente sustituido.

[047] "Aralquilo" o "araalquileno" pueden usarse indistintamente y se refieren a un radical de la fórmula-R_b-R_c donde R_b es una cadena alquileno como se define en la presente memoria y R_c es uno o más radicales arilo como se define aquí, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

[048] "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos condensados o puenteados que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono , tres a nueve átomos de carbono, tres a °Cho átomos de carbono, tres a siete átomos de carbono, tres a seis

átomos de carbono, tres a cinco átomos de carbono, un anillo con cuatro átomos de carbono, o un anillo con tres átomos de carbono. El anillo de cicloalquilo puede estar saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares.

[049] "Cicloalquilalquileno" o "cicloalquilalquilo" se pueden usar de forma intercambiable y se refieren a un radical de la fórmula-R_bR_e-en la que R_b es una cadena de alquileno como se define en la presente memoria y R_e es un radical cicloalquilo como se define en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R_b está adicionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo, de manera que el cicloalquilalquileno comprende dos restos cicloalquilo. El ciclopropilalquileno y el ciclobutilalquileno son ejemplos de grupos cicloalquilalquileno, que comprenden al menos un ciclopropilo o al menos un grupo ciclobutilo, respectivamente.

[050] "Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en este documento que está fusionada a una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterociclilo o un anillo

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

[051] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo (bromuro), cloro(cloruro), flúor (fluoruro) o yodo (yoduro).

[052] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, como se define aquí, en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con un halógeno (radicales halo), como se definió anteriormente. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometil, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

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

estables, radicales saturados o insaturados de 3-9 miembros estables, radicales saturados o insaturados de 8 miembros estables, saturados o saturados de 7 miembros estables radicales insaturados, radicales saturados o insaturados de 6 miembros estables, o radicales saturados o insaturados de 5 miembros estables.

[054] A menos que se especifique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados, espiro o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de radicales heterociclilo no aromáticos incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, dioxolanilo, tienilo [1,3] ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, °Ctahidroindolilo, °Ctahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tientanilo, tritinilo, tetrahidropiranilo,

tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo tiomorfolinilo. Los heterociclilos incluyen heteroarilos como se define en la presente memoria, y los ejemplos de heterociclilos aromáticos se enumeran en la definición de heteroarilos a continuación.

[055] "Heterociclilalquilo" o "heterociclilalquileno" se refiere a un radical de la fórmula-R_bR_f-donde R_b es una cadena de alquileno como se define aquí y R_f es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno.

[056] "Heteroarilo" o "heteroarileno" se refiere a un radical del sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un anillo estable de 5-12 miembros, un anillo estable de 5-10 miembros, un anillo estable de 5-9 miembros, un anillo estable de 5-8 miembros, un anillo estable de 5-7 miembros, o un anillo estable de 6 miembros que comprende al menos 1Heteroátomo, al menos 2 heteroátomos, al menos 3Heteroátomos, al menos 4 heteroátomos, al menos 5 heteroátomos o al menos 6

heteroátomos. Los heteroarilos pueden ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo puede ser un miembro de un anillo aromático o no aromático, con la condición de que al menos un anillo en el heteroarilo sea aromático. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b] [1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo , benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo [1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo,

pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

[057] "Heteroarilalquilo" o "heteroarilalquileno" se refiere a un radical de la fórmula-R_bR_g donde R_b es una cadena de alquileno como se definió anteriormente y R_g es un radical heteroarilo como se definió anteriormente.

[058] "Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula-SR_a donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono, al menos 1-10 átomos de carbono, al menos 1-8 átomos de carbono, al menos 1-6 átomos de carbono, o al menos 1-4 átomos de carbono.

[059] "Heterociclilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula-NHR_f donde R_f es un radical heterociclilo como se definió anteriormente.

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

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

[062] "Sulfona" se refiere a un grupo-$S(O)_2$-o-(SO_2)-en el que un azufre hexavalente se une a cada uno de los dos átomos de

oxígeno a través de enlaces dobles y se une además a dos átomos de carbono a través de un único enlace covalente.

[063] El término "oxima" se refiere a un radical $-C(R_a)=N-OR_a$ donde R_a es hidrógeno, alquilo inferior, un grupo alquileno o arileno como se definió anteriormente.

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

[065] Algunos compuestos descritos aquí pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca los compuestos de la invención y sus usos como se describen en la presente en forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, que incluyen una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención se pueden obtener mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, o mediante separación química de estereoisómeros a través del empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

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

[067] Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, luego la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por

ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. En algunos casos, sin embargo, cuando existe más de un centro quiral, las estructuras y nombres pueden representarse como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica sabrán si los compuestos se preparan como enantiómeros individuales a partir de los métodos usados para prepararlos.

[068] En esta descripción, una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de ácido o base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales alcalinotérreas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el acetato, amsonato (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato,

maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metene-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, sales de propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, triyoduro y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

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

(i) prevenir que la enfermedad o afección °Curra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección, pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga;

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

(iii) aliviar la enfermedad o condición, es decir, causar la regresión de la enfermedad o condición; o

(iv) aliviar los síntomas que resultan de la enfermedad o condición, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o condición subyacente. Como se usa en este documento, los términos "enfermedad" y "condición" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes ya que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (por lo que la etiología aún no se ha resuelto) y es por lo tanto aún no se reconoce como una enfermedad, sino solo como un trastorno o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o prevención de una enfermedad o para retrasar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un

compuesto de la invención significa la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de una enfermedad. Usado en conexión con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejore la terapia general, reduzca o evite síntomas o causas de enfermedad, o mejore la eficacia terapéutica o sinergias con otro agente terapéutico.

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

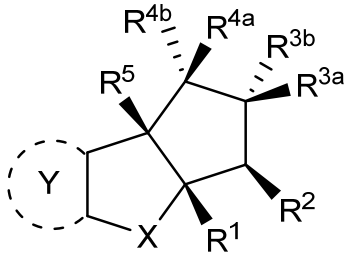
[071] Un "paciente" o sujeto "incluye un animal, tal como un ser humano, vaca, caballo, oveja, cordero, cerdo, pollo, pavo,

codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias. El animal puede ser un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y humano). En una realización, un paciente es un humano, tal como un bebé humano, niño, adolescente o adulto.

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

Compuestos de la invención

[073] La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I,



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

[074] En una realización, X es CR^6R^7 u O. En otra realización, X es CH_2 u O.

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

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

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

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

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

[080] En otra realización, R^1 y R^2 son arilo.

[081] En otra realización, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, halógeno, C_1-C_8(alquilo), (C_1-C_8)haloalquilo, OH, CN, [(C_1-C_8)alquileno]OR^9, [(C_1-

C_8)alquileno]NHR_9, [(C_1-C_8)alquileno]NR^9R^9, C(O)NH_2, C(O)NHR^9, C(O)NR^9R^9, C(O)R^9, CO_2R^9, C(S)NH_2, S(O)R^9, SO2R9, SO_2NHR^9, $SO_2NR^9R^9$, heteroarilo o cicloalquilo, donde R^9 es un C_1-C_8(alquilo) o (C_1-C_8)haloalquilo, o en el que los dos R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos de [(C_1-C_8)alquileno]NR^9R^9, C(O)NR^9R^9 o $SO_2NR^9R^9$, opcionalmente forman un anillo de heterociclilo.

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

[083] En otra realización, R^{4b} es OH.

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

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

[086] En otra realización, R^5 es OH.

[087] En otra realización, R^6 y R^7 son H o C_1-C_8(alquilo).

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

[089] En otra realización, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se seleccionan de Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-

dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 1F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 2F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 3F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 4F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 5F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 6F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 7F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 8F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 9F), (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 10F), (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 11F), (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 12F),

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (Cpd. N° 13F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 14F),

Rac (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 15F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 16F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 17F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 18F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 19F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 20F),

Rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (Cpd. N° 21F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 22F),

(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 23F),

Rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 24F),

Rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 25F),

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 26F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbotioamida (Cpd. N° 27F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbotioamida (Cpd. N° 28F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 29F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 30F),

Rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (Cpd. N° 31F),

Rac-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 32F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fa) y Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fb),

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 34F),

Rac-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 35F),

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5, 6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 36F),

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5, 6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 37F),

Rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,2'-oxetan]-8a (5aH)-ol (Cpd. N° 38F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 39F),

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fa), rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fb), y rac-4-((5aR,6S,7S,8S, 8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fc)

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fa), rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-5a-il) benzonitrilo (Cpd. N° 41Fb), y rac-4-((5aR,6S,7S,8S, 8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidina)-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fc),

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 42F),

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 43F),

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 44F),

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 45F),

Rac-dimetil 2-[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-7-il]metil]propanodioato (Cpd. N° 46F),

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 47F),

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 48F),

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 49F),

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 50F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 51F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 52F),

Rac-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2H-oxazolo [4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2-ona (Cpd. N° 53F),

Rac-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8aH-oxazolo [4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 54F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 55F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 56F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 57F),

Rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 58F),

Rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 59F),

Rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8b (2H)-ol (Cpd. N° 60F),

Rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8b (2H)-ol (Cpd. N° 61F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 62F),

Rac-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno [2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina (Cpd. N° 63F),

(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 64F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 65F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((Dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 66F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-Dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 67F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 68F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 69F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-dieno-1-carbonitrilo (Cpd. N° 70F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 71F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 72F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 73F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etil(metil) amino) metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 74F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 75F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 76F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 77F),

Rac-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 78F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 79F),

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6; 7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 80F),

4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-Hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4aH-oxazolo[4”,5”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-4a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 81F),

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5, 6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 82F),

4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 83F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 84F),

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 85F),

(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 86F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 87F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil))-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 88F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 89F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 90F),

Rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 91F),

Rac-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidroespiro [ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7,1'-ciclopropano]-8,8a (8H)-diol (Cpd. N° 92F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 93F),

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 94F),

(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 95F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 96F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 97F), (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 98F), Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 99F), Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 100F), Rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 101F), 4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 102F), 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 103F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 104F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 105F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 106F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 107F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 108F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 109F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 110F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Cpd. N° 111F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 112F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 113F),

Rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 114F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil) amino) metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6, 7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 115F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 116F),

Rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil) sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 117F),

Rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 118F),

Rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 119F),

4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 120F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 121F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 122F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 123F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (N°Cpd 124F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd N° 125F),

4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 126F),

Rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 127F),

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 128F),

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Cpd. N° 129F),

Rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 130F),

Rac-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 131F),

Rac-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Cpd. N° 132F),

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8a-ol (Cpd. N° 133F),

Rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 134F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Cpd. N° 135F),

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 136F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 137F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 138F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 139F),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 140F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 141F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 142F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 143F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 144F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 145F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 146F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 147F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 148F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 149F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 150F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-Cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 151F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 154F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 155F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 156bF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160aF),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160bF),

Rac-metilo (1aS, 2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno [2″,3″:1′,5′]ciclopenta[1′,2′:4,5]furo[3,2-b]piridin-2-carboxilato (Cpd. N° 161F),

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 162F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 163F),

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 164F),

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetra-hidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 165),

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 166F),

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 167F),

Rac-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 168F),

Rac-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:

4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2 (2aH)-ona (Cpd. N° 169F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 170F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 171F),

Rac-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 172F),

Rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 173F),

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 174F),

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 175F),

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 176F),

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 177F),

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 178F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfo-linometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 179F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil) amino) metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 181F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 182F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 183F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 184F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 185F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Cpd. N° 186F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 187F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil) amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 188F),

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 189F),

Rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 190F),

Rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 191F),

Rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 192F),

Rac-metilo (4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-yodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 193F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 194F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil) amino) metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 195F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil) amino) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 198aF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 198bF),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 199F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 200F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 201F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 202F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil) amino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 203F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 204F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 205F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 207aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 207bF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 208aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 208bF),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 209F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 210F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 211aF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 211bF),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 212F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 213F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 214F),

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil) azetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 215F),

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil) azetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 216F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 217F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 218F),

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il) metanona (Cpd. N° 219F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (N° de Cp. 220F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro [2.3] hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (N°Cpd 221F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 222F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 223F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 224F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 225F),

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((tert-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 226F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 227F),

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 228F),

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 229F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 230F),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 231F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 232F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil (2,2,2-trifluoroetil) amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 233F),

Rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 234F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il) metanona (Cpd. N° 235F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 236F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 237F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil (oxetan-3-il) amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 238F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 239F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 240F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 241F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 242F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 243F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 244F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 245F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 246F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 247F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 248F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-5-)il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 249F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil) amino) metil) metil-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 250F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 251F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil) (metil) amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 252F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 253F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-((((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5 , 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 254F),

Rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 255F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 256F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (piperidin-1-il) metanona (Cpd. N° 257F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 258F),

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil) amino) metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6 , 7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 259F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 260F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil) (metil) amino) metil)-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 261F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 262F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil) amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo clorhidrato (Cpd. N° 263F), Rac-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (Cpd. 264F), 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 265F), Rac-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. 266F), Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. 267F), 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 268F), Rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-

oxazolo[4”,5”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 269F)),

Rac-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 270F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 271F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 272F),

Rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 273F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 274F),

Rac-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-furo

[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 275F),

Rac-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 276F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 277F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil (piridin-3-ilmetil) amino) metil)-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 278F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (3,3-difluoropirrolidin-1-il) metanona (Cpd. N° 279F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 280F),

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 281F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-Metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 282F),

Rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 283F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 284F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 285F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-Difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 286F),

Rac-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 287F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 288F),

Rac-(4bR,7S,7aR)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 289F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 290F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil) amino) metil)-4b,5 , 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 291F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 292F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 293F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 294F), y

Ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (Cpd. N° 295F).

[090] En otra realización, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se seleccionan de

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 147F),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 198aF),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 212F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 145F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 144F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 143F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 142F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)amino) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 139F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 207bF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 231F),

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 140F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 146F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 151F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 207aF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF),

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F),

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 66F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 272F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 106F), y

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 107F).

[091] En otra realización, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se seleccionan de los presentados en la Tabla 1.

[092] Los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula I pueden marcarse isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de acuerdo con la Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro o yodo. Ilustrativos de dichos isótopos son ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados se pueden usar para medir la biodistribución, la concentración de tejido y la cinética de transporte y excreción de tejidos biológicos que incluyen un sujeto al que se administra dicho compuesto marcado. Los compuestos marcados también se usan para determinar la eficacia terapéutica, el sitio o modo de acción y la afinidad de unión de un candidato terapéutico a un objetivo

farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados radioactivamente de acuerdo con la Fórmula I, por lo tanto, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^{3}H, y carbono 14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y de los medios listos para la detección.

[093] La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, proporciona ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo aumentada de los compuestos que contienen deuterio. La sustitución de hidrógeno por deuterio puede reducir la dosis requerida para el efecto terapéutico y, por lo tanto, puede preferirse en un descubrimiento o entorno clínico.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, proporciona análogos marcados de los compuestos de la invención que son útiles en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET), por ejemplo, para examinar la °Cupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la Fórmula I, se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en la sección de Preparaciones y Ejemplos como se

expone a continuación usando un reactivo de marcado isotópico apropiado.

[094] Las realizaciones de la invención descrita en este documento también abarcan los productos metabólicos in vivo de compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Dichos productos pueden resultar de, por ejemplo, los procesos de oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares principalmente debido a la actividad enzimática tras la administración de un compuesto de la invención. Por consiguiente, la invención incluye compuestos que se producen como subproductos de actividad enzimática o no enzimática en un compuesto de la invención después de la administración de tal compuesto a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico. Los productos metabólicos, particularmente metabolitos farmacéuticamente activos, se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un sujeto, tal como rata, ratón, cobaya, mono o humano, durante un período de tiempo suficiente durante el cual °Curre el metabolismo. y aislar los productos metabólicos de la orina, sangre u otras muestras biológicas que se obtienen del sujeto que recibe el compuesto radiomarcado.

[095] La invención también proporciona formas de sal farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I. Dentro

del alcance de la invención, se incluyen tanto sales de adición de ácido como de base que se forman poniendo en contacto un ácido farmacéuticamente adecuado o una base farmacéuticamente adecuada con un compuesto de la invención.

[096] Para este fin, una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, entre otros, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico , ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido

láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

[097] De manera similar, una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas

sustituidas de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

[098] A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas correspondientes solvatadas. El

compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que, en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

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

[100] Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)- o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros

individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

[0101] El término "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula.

[0102] Los compuestos de la invención se sintetizan usando métodos sintéticos convencionales, y más específicamente usando los métodos generales indicados a continuación.

Formulaciones farmacéuticas

[0103] En una realización, los compuestos de acuerdo con las Fórmulas I se formulan como composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen un compuesto de Fórmulas I en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés tras la administración de la composición farmacéutica a un mamífero. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender un

compuesto de Fórmulas I en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0104] Al respecto, un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante , agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

[0105] Además, un "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y domésticos (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como la vida silvestre y similares.

[0106] Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles,

microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una única unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento

de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

[0107] Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el(los) vehículo(s) son particulados, de modo que las composiciones son, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El(los) vehículo(s) puede(n) ser líquido(s), siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración por inhalación. Cuando se destina a administración oral, la composición farmacéutica preferiblemente está en forma sólida o líquida, donde la forma semisólida, semi líquida, suspensión y gel se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

[0108] Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o similar. Dicha composición sólida típicamente contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio,

Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

[0109] Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

[0110] La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando se pretende para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada por inyección, pueden incluirse uno o más agentes tensioactivos, conservantes, humectantes, dispersantes, suspensores, tampones, estabilizadores y agentes isotónicos.

[0111] Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para

inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijados tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

[0112] Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtenga una dosificación adecuada.

[0113] La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, ungüento o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender

uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

[0114] La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

[0115] La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de revestimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de revestimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

[0116] La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y por lo tanto ayuda a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

[0117] La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se utiliza para denotar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal a los sistemas que consisten en empaques presurizados. La administración puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de suministrar el(los) ingrediente(s) activo(s). La administración del aerosol incluye el contenedor necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

[0118] Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquier metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a administrarse por inyección se puede preparar combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede agregar un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

[0119] En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I se administra a un mamífero en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de eIF4A tras la administración, y preferiblemente con toxicidad aceptable para la misma. La actividad de eIF4A de los compuestos de Fórmula I puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las concentraciones y dosificaciones apropiadas.

Uso terapéutico

[0120] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad

terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la severidad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia.

[0121] "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una afección relacionada con eIF4A o enfermedad en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse de forma rutinaria mediante un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

[0122] Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de la administración de

uno o más agentes terapéuticos diferentes. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente, o en momentos separados escalonados, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

[0123] En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados son útiles para inhibir la actividad de eIF4A y/o pueden ser útiles para analizar la actividad de señalización de eIF4A en sistemas modelo y/o para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con una enfermedad, trastorno, o afección patológica que involucre a eIF4A, preferiblemente a un ser humano afectado. Un compuesto que inhibe la actividad de eIF4A será útil para

prevenir, tratar, mejorar o reducir los síntomas o la progresión de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que se acompañan de crecimiento celular incontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, la proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por eIF4A, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, incluyendo leucemias y síndrome mielodisplásico, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfomas malignos, por ejemplo, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluye células no pequeñas y tumores de pulmón de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, mamaria y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo renal, la vejiga y los tumores de

próstata , tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

[0124] Además, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas son agentes terapéuticos candidatos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con citoquinas, tales como enfermedades inflamatorias, alergias u otras afecciones asociadas con citoquinas proinflamatorias. Enfermedades inflamatorias a modo de ejemplo incluyen sin limitación, inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eccema, dermatitis, formación de injertos agudos o crónicos, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ovaritis, endomiometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma,

meningitis, mielitis, encefalomielitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria y síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, valvulopatía mitral reumática, valvulopatía aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis del hombro o bursitis, gota, pseudo gota, vasculitis, enfermedades inflamatorias del tiroides seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis. esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis en semilunas, pancreatitis, endometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis,

exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, pirosis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasias y artropatías enteropáticas.

[0125] Además, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas son agentes terapéuticos candidatos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades fibróticas, tales como diversas formas de fibrosis, fibromas o cualquier enfermedad que dé lugar a fibrosis, ya sea como síntoma principal o secundario. Ejemplos de enfermedades fibróticas incluyen, sin limitación, hepatitis viral, fibrosis hepática, fibrosis hepática, fibrosis renal, esquistosomiasis, esteatohepatitis (alcohólica o no alcohólica (EHNA)), cirrosis, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esclerosis sistémica (esclerodermia), fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), diabetes, hipertensión no tratada, ataque cardíaco, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, degeneración macular, retinopatía retiniana y vítrea, queloides, cicatrices hipertróficas, enfermedad de Crohn y enfermedad de Alzheimer.

[0126] Aunque la inflamación es el proceso patogénico unificador de estas enfermedades, las terapias actuales solo tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación. Las composiciones de la presente invención

son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos relacionados.

[0127] Por consiguiente, ciertas realizaciones están dirigidas a un método para tratar una condición dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se describió anteriormente (es decir, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula I) a un mamífero.

[0128] Como se describió anteriormente, la desregulación de la síntesis de proteínas es un evento común en cánceres humanos. Un regulador clave del control de la traducción es eIF4E cuya actividad es un determinante clave de la tumorigenicidad. Los inhibidores de eIF4A son agentes terapéuticos candidatos adecuados para tratar trastornos proliferativos celulares tales como el cáncer. Una amplia variedad de cánceres, que incluyen tumores sólidos, linfomas y leucemias, son susceptibles de las composiciones y métodos descritos en este documento. Los tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a: adenocarcinoma de mama, próstata y colon; todas las formas de carcinoma broncogénico de pulmón; mieloide; melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apudoma; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; enfermedad

cardíaca carcinoide; y carcinoma (p. ej., Walker, células basales, basoescamosas, Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, Krebs 2, células de Merkel, mucinosas, pulmón de células no pequeñas, carcinoma vesical de células pequeñas ("oat cell"), papilares, escirrosas, bronquiolares, broncogénicas, células escamosas y células de transición). Los tipos adicionales de cánceres que pueden tratarse incluyen: trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; inmunoproliferativo pequeño; linfoma no Hodgkin; linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkitt, plasmocitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma; condrosarcoma; fibroma; fibrosarcoma; tumores de células gigantes; histiocitoma; lipoma; liposarcoma; mesotelioma; mixoma; mixosarcoma; osteoma; osteosarcoma; cordoma; craneofaringioma; disgerminoma; hamartoma; mesenquimoma; mesonefroma; miosarcoma; ameloblastoma; cementoma; odontoma; teratoma; timoma; tumor trofoblástico.

[0129] Otros cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, adenoma; colangioma; colesteatoma; ciclindroma; cistadenocarcinoma; cistadenoma; tumor de células de la granulosa; ginandroblastoma; hepatoma; hidradenoma; tumor de células de islotes; tumor de células de Leydig; papiloma; tumor de células de Sertoli; tumor de células

de la teca; leiomioma; leiomiosarcoma; mioblastoma; mioma; miosarcoma; rabdomioma; rabdomiosarcoma; ependimoma; ganglioneuroma; glioma; meduloblastoma; meningioma; neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma; neurofibroma; neuroma; paraganglioma; paraganglioma de células no cromafines.

[0130] En una realización, los compuestos de la invención son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de cánceres tales como angioqueratoma; hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia; angioma esclerosante; angiomatosis; glomangioma; hemangioendotelioma; hemangioma; hemangiopericitoma; hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma; linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma; cistosarcoma filoides; fibrosarcoma; hemangiosarcoma; leiomiosarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mixosarcoma; carcinoma de ovario; rabdomiosarcoma; sarcoma; neoplasmas; neurofibromatosis; y displasia cervical.

[0131] En una realización particular, la presente divulgación proporciona métodos para tratar cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, melanoma, melanoma múltiple, cáncer cerebral, cáncer de SNC primario y secundario, incluyendo glioma maligno y glioblastoma, cáncer renal, cáncer de próstata, incluido cáncer

de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario o cáncer de mama, incluidos cánceres de mama triple negativo, HER2 positivo y receptor de hormona positivo. De acuerdo con dicho método, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse a un sujeto que ha sido diagnosticado con una enfermedad proliferativa celular, tal como un cáncer. Alternativamente, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se puede administrar a un sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer.

[0132] En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un sujeto con cáncer junto con otras terapias contra el cáncer convencionales, tales como tratamiento de radiación o cirugía. La radioterapia es bien conocida en la técnica e incluye terapias de rayos X, tales como irradiación gamma y terapias radiofarmacéuticas.

[0133] En ciertas realizaciones, los compuestos inhibidores de eIF4A de la invención se usan con al menos un agente anticancerígeno. Los agentes anticancerosos incluyen medicamentos quimioterapéuticos. Un agente quimioterapéutico incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la función de la

cromatina, un inhibidor de topoisomerasa, un fármaco inhibidor de microtúbulos, un agente dañino para el ADN, un antimetabolito (como antagonistas de folato, análogos de pirimidina, análogos de purina y análogos modificados con azúcar), un inhibidor de síntesis de ADN, un agente interactivo de ADN (como un agente intercalante) y un inhibidor de la reparación de ADN.

[0134] Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen, sin limitación, los siguientes grupos: agentes antimetabolitos/anticancerosos, tales como análogos de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina), disruptores de microtúbulos como taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbine, epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido), agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrine, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, hexametilmelamina

oxaliplatino, ifosfamida, melfalán, mecloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazina, taxol, taxotere, temozolomida, tenipósido, trietilenotiofosforamida y etopósido (VP 16)); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos - busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), tracenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos de hormonas (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina);

agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antisecretores (breveldin); inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil); compuestos anti-angiogénicos (TNP470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); receptores de antígenos quiméricos; inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores de mTOR, inhibidores de topoisomerasa (doxorrubicina (adriamicina), amsacrine, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, eniposide, epirrubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona , prednisona y prednisolona); inhibidores de quinasa de transducción de señal de factor de crecimiento; inductores de la disfunción mitocondrial, toxinas tales como la toxina del cólera, ricino, exotoxina de Pseudomonas, toxina adenilato

ciclasa de Bordetella pertussis o toxina de la difteria y activadores de la caspasa; y disruptores de la cromatina.

[0135] En ciertas realizaciones, se usa un inhibidor de eIF4A de acuerdo con la presente invención simultáneamente, en la misma formulación o en formulaciones separadas, o secuencialmente con un agente o agentes adicionales como parte de un régimen de terapia de combinación.

[0136] Los inhibidores de eIF4A según la Fórmula I que incluyen sus sales correspondientes y composiciones farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I también son eficaces como agentes terapéuticos para tratar o prevenir trastornos mediados por citoquinas, tales como inflamación en un paciente, preferiblemente en un ser humano. En una realización, un compuesto o composición de acuerdo con la invención es particularmente útil para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

[0137] Los compuestos de la invención, sus correspondientes sales y composiciones farmacéuticamente aceptables son agentes terapéuticos candidatos para tratar trastornos relacionados con el cerebro que incluyen, sin limitación, autismo, síndrome

de X frágil, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. El tratamiento se efectúa administrando a un sujeto que necesita tratamiento un compuesto de la Fórmula I, su forma de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o su sal.

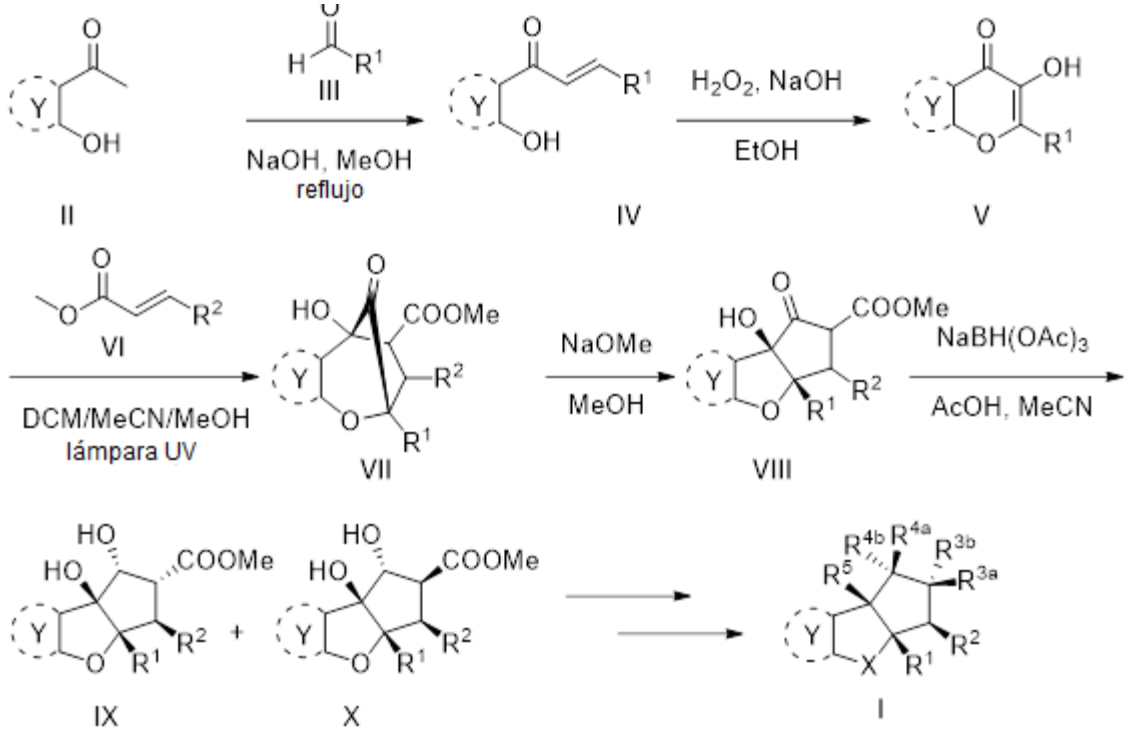
[0138] La invención también apoya el uso de los compuestos de la invención o una formulación farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención como un inhibidor de la actividad de eIF4A. Dicha inhibición se consigue poniendo en contacto una célula que expresa eIF4A con un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable, para disminuir o inhibir la actividad de eIF4A, para proporcionar eficacia terapéutica para un estado dependiente de eIF4A en un mamífero que lo necesite.

[0139] Las dosificaciones terapéuticamente efectivas de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una composición de un compuesto de la Fórmula I generalmente variarán de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, de alrededor de 10 a alrededor de 250 mg/día, de alrededor de 10 a alrededor de 100 mg/día, o de alrededor de 10 a alrededor de 50 mg/día. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se pueden administrar en una o múltiples dosis. Se apreciará, sin embargo, que las dosis

específicas de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores tales como edad, sexo, peso corporal, estado de salud general, dieta, respuesta individual del paciente a tratar, el tiempo de administración, la gravedad de la enfermedad a tratar, la actividad del compuesto particular aplicado, la forma de dosificación, el modo de aplicación y la medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante experimentación de rutina y está dentro de las habilidades y el juicio del médico o médico ordinario. En cualquier caso, el compuesto o composición se administrará a una dosis y de una manera que permita que se administre una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la condición única del paciente.

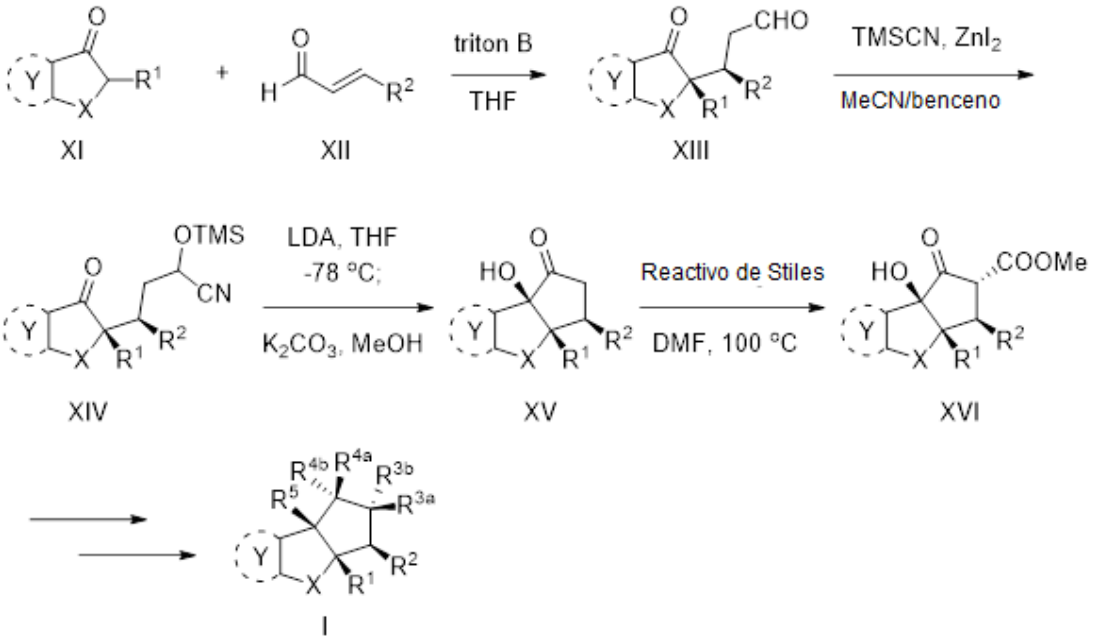
Métodos sintéticos generales

Método general ("GM") 1:



[0140] La formación de I (X es O) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto II. La condensación de los compuestos II y III, seguido del tratamiento con peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio en etanol proporciona el producto intermedio V. La hidroxiflavona V se somete a una secuencia de fotocicloadición, reordenamiento de cetol y reducción estereoselectiva dirigida para dar una mezcla diastereoisomérica de flavaglina IX y X. La desprotección y/o la manipulación adicional del grupo funcional, si es necesario, generan el compuesto I (X es O). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

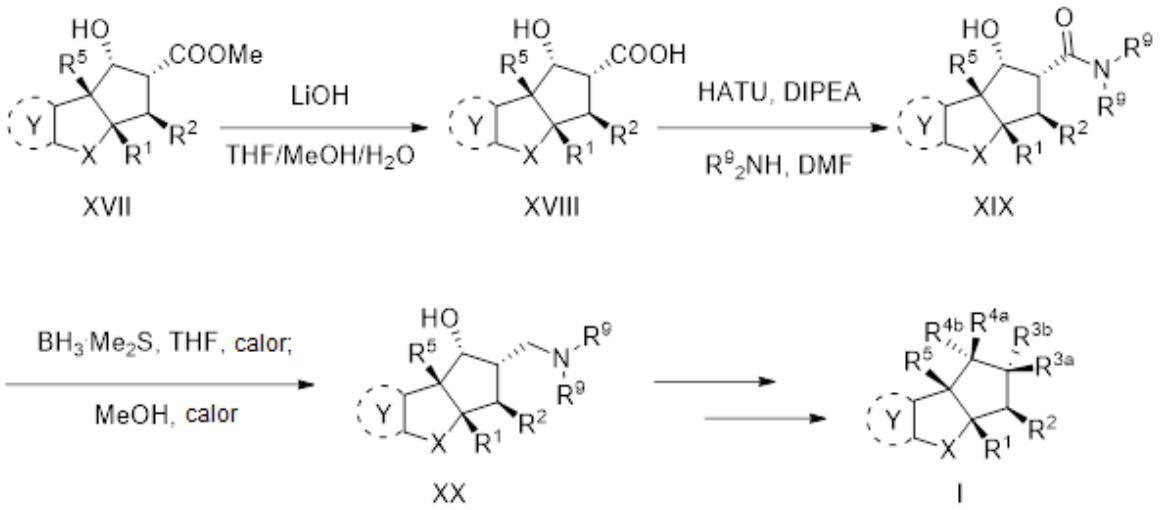
Método general 2:



[0141] Alternativamente, la formación del compuesto I (X es como se define en la memoria descriptiva) se lleva a cabo mediante la secuencia sintética descrita inmediatamente más arriba. En esta síntesis, la adición de Michael del compuesto XI al compuesto XII produce el producto XIII sincronizado deseado. El aldehído XIII se somete a cianuro de trimetilsilil para producir la cianhidrina XIV. La formación de aciloína XV se inicia mediante la adición de diisopropilamida de litio a XIV, seguido de la desprotección de la mezcla resultante con carbonato de potasio. El tratamiento de XV con exceso de reactivo de Stiles en dimetilformamida a 100 °C da como resultado la formación del cetoéster XVI. La desprotección y/o posterior manipulación del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I. El compuesto I en su forma pura

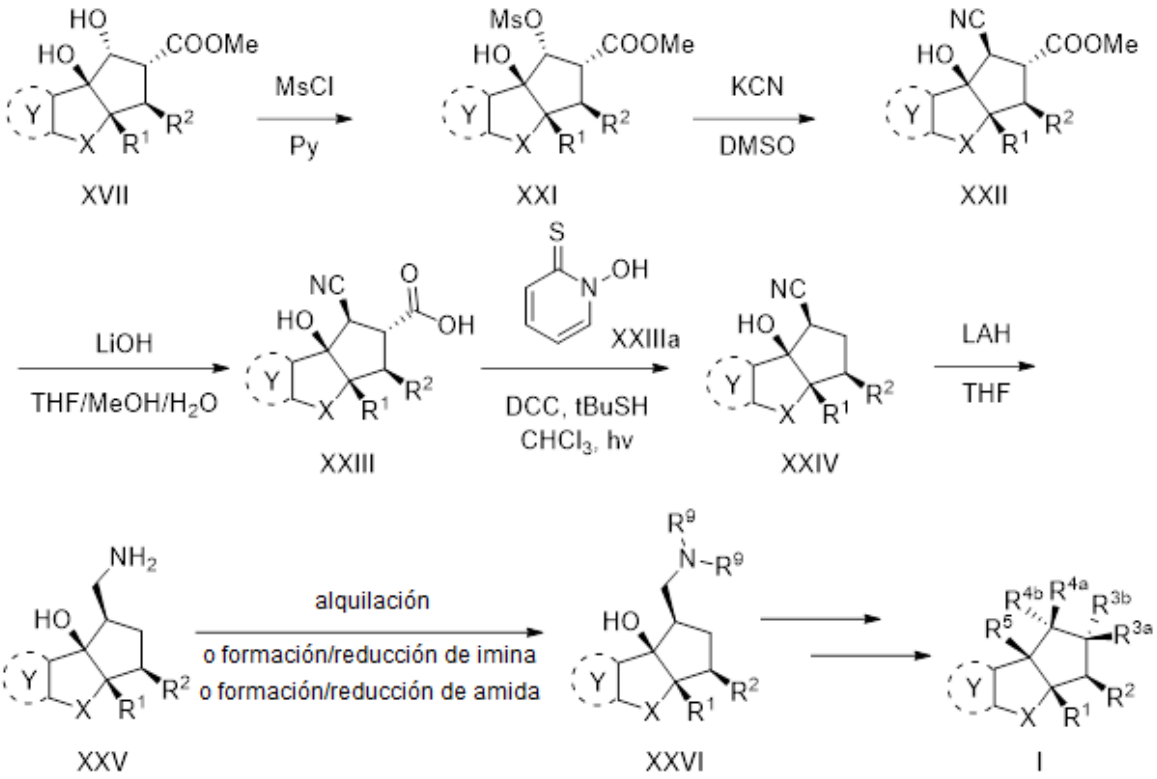
enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

Método general 3:



[0142] La formación de I (R^{3a}=H, y R^{3b}=-$CH_2NR^9_2$) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XVII. La hidrólisis de éster de los compuestos XVII, seguida del acoplamiento de amida con NHR^9_2 da el producto intermedio XIX. La amida XIX se reduce con borano al calentar para proporcionar la amina XX. La desprotección y/o la posterior manipulación del grupo funcional, si es necesario, generan el compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-$CH_2NR^9_2$). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

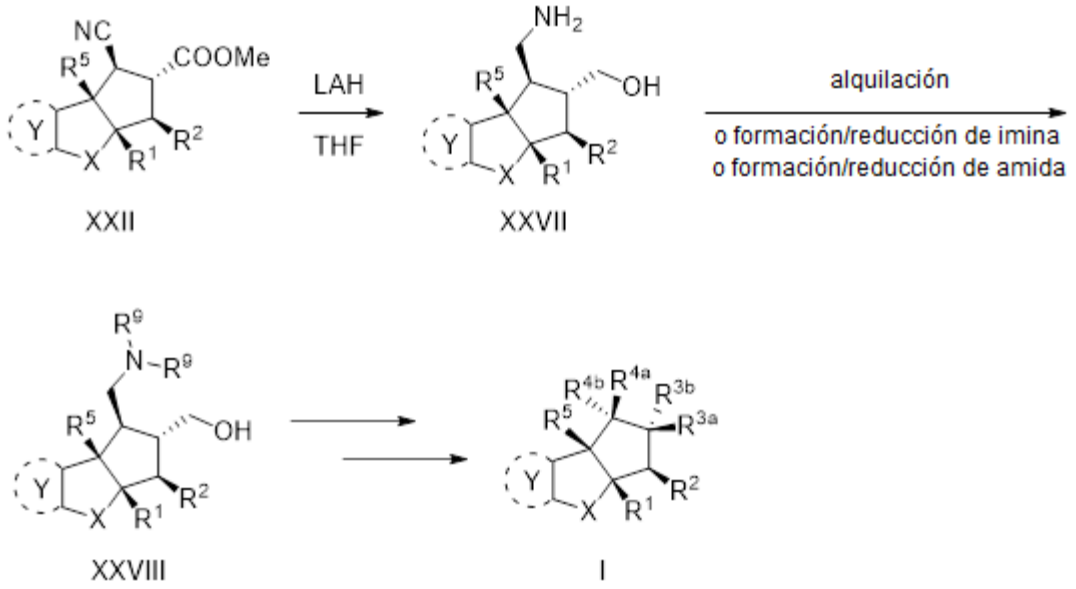
Método general 4:



[0143] La formación de I (R^{3a}, R^{3b} y R^{4b}=H, y R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XVII. El compuesto XVII se trata con cloruro de metanosulfonilo en piridina para formar el mesilato XXI. El reemplazo estereoselectivo del resto mesilato con un grupo ciano se logra con cianuro de potasio. El cianoéster resultante XXII se hidroliza, seguido de la descarboxilación de Barton para producir nitrilo XXIV. El resto ciano se reduce a amina primaria con hidruro de litio y aluminio. La funcionalización del grupo amino primario para generar la amina XXVI se lleva a cabo mediante métodos de alquilación estándar, formación/reducción de iminas o

formación/reducción de amidas. La desprotección y/o la posterior manipulación del grupo funcional, si es necesario, generan el compuesto I (R3a, R3b y R4b=H, y R4a=-CH2NR92). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

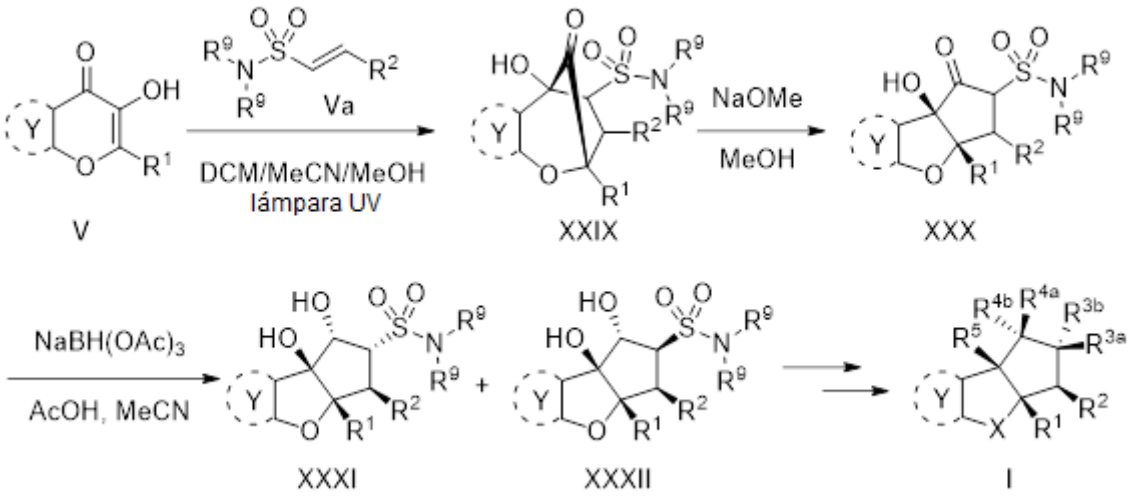
Método general 5:



[0144] La formación de I (R^{3a} y R^{4b}=H, R^{3b}=-CH_2OH y R^{4a}=-$CH_2NR^9{}_2$) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXII. El compuesto XXII se reduce con hidruro de litio y aluminio para generar el compuesto XXVII. La funcionalización del grupo amino primario para generar la amina XXVIII se lleva a cabo mediante métodos de alquilación estándar, formación/reducción de iminas o formación/reducción de amidas. La desprotección y/o la manipulación adicional del grupo funcional, si es necesario,

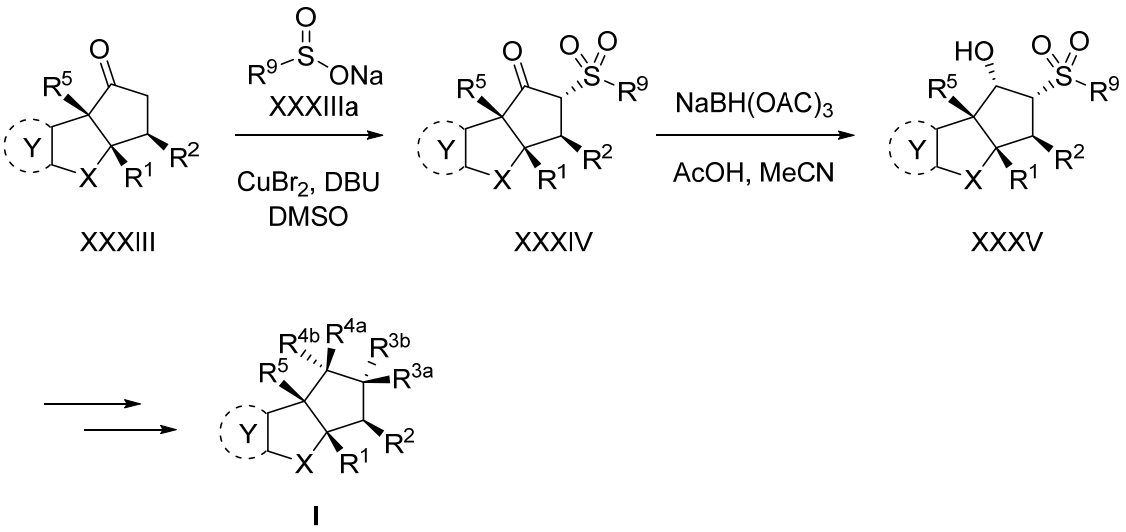
generan el compuesto I (R^{3a} y R^{4b}=H, R^{3b}=-CH_2OH y R^{4a}=-$CH_2NR^9{}_2$). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

Método general 6:



[0145] La formación de I (R^{3a} o R^{3b}=-$SO_2NR^9R^9$) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con hidroxiflavona V. V se somete a una secuencia de fotocicloadición, reordenamiento de cetol y reducción estereoselectiva dirigida para dar una mezcla diastereoisomérica de flavaglina XXXI y XXXII. La desprotección y/o la posterior manipulación del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a} o R^{3b}=$SO_2NR^9R^9$). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

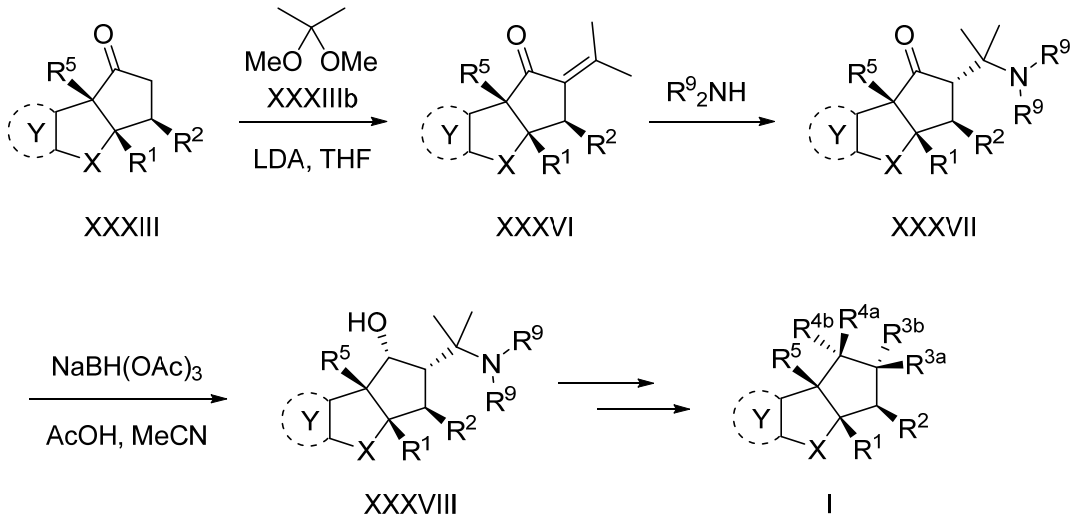
Método general 7:



[0146] La formación del compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-SO_2R^9) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. XXXIII se somete a sulfonato sódico XXXIIIa en presencia de bromuro de cobre (II) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno para dar XXXIV. XXXIV se reduce para dar XXXV a través de triacetil borohidruro sódico. La desprotección y/o la manipulación adicional del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=SO_2R^9). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

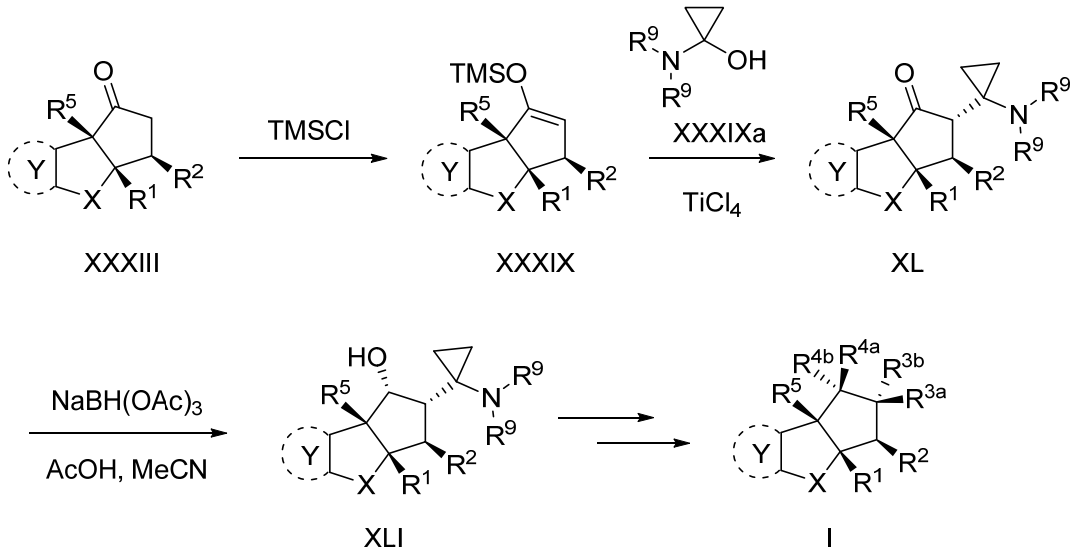
[0147] El Compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-SO_2R^9) también se puede usar para formar el compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-$SO_2NR^9R^9$) usando métodos convencionales conocidos en la técnica química.

Método general 8:



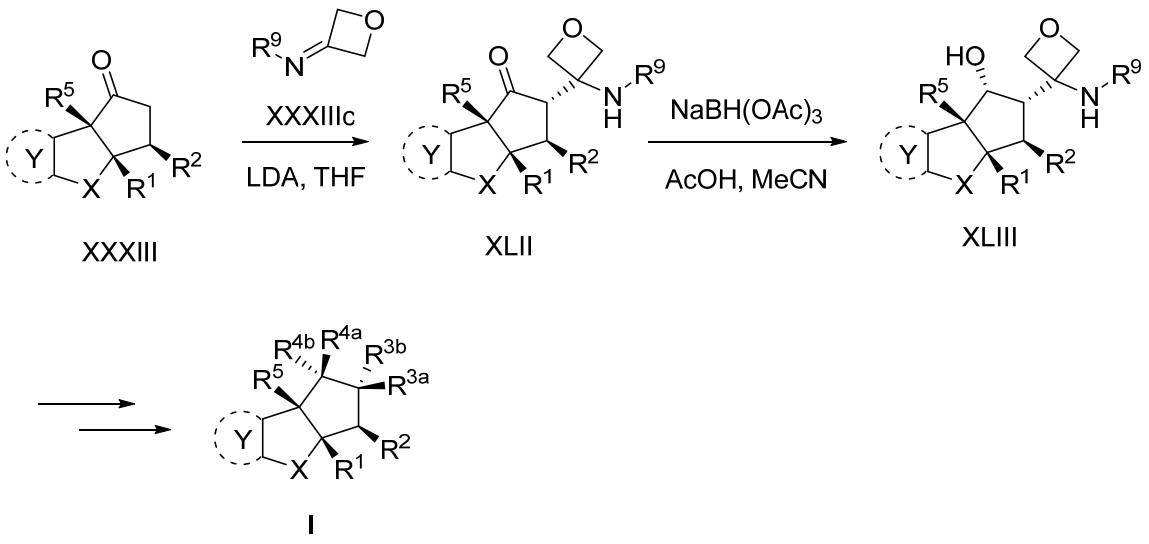
[0148] La formación del compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-$C(CH_3)_2NR^9_2$) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. XXXIII se trata con diisopropilamida de litio seguido de dimetilacetal XXXIIIb para generar enona XXXVI. XXXVI luego se trata con un nucleófilo para dar el aducto de Michael XXXVII. El grupo cetona se reduce a través de triacetil borohidruro sódico para producir el compuesto XXXVIII. La desprotección y/o la manipulación adicional del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=$C(CH_3)_2NR^9_2$). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

Método general 9:



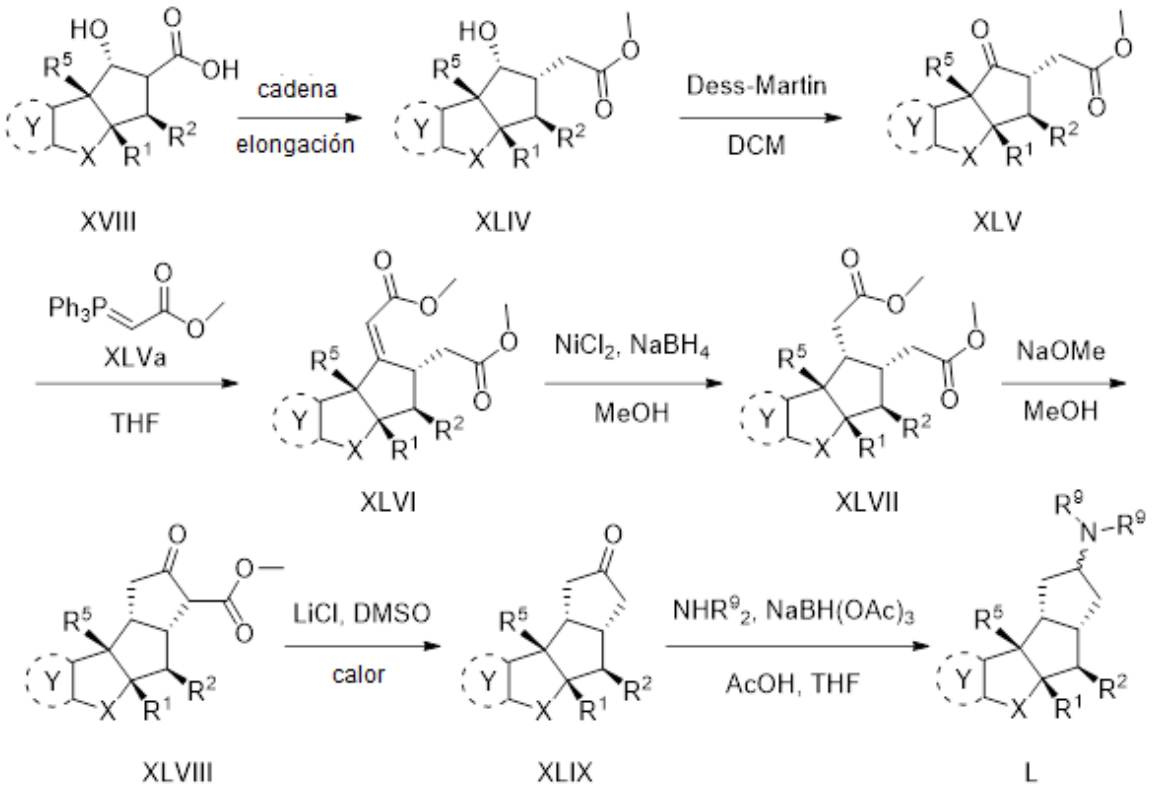
[0149] La formación del compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-C$(CH_2)_2NR^9{}_2$) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. El trimetilsilil enol éter de XXXIII reacciona con el compuesto XXXIXa en presencia de tetracloruro de titanio para generar el compuesto XL. XL se reduce a través de triacetil borohidruro sódico para producir el compuesto XLI. La desprotección y/o la manipulación adicional del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=C$(CH_2)_2NR^9{}_2$). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

Método general 10:



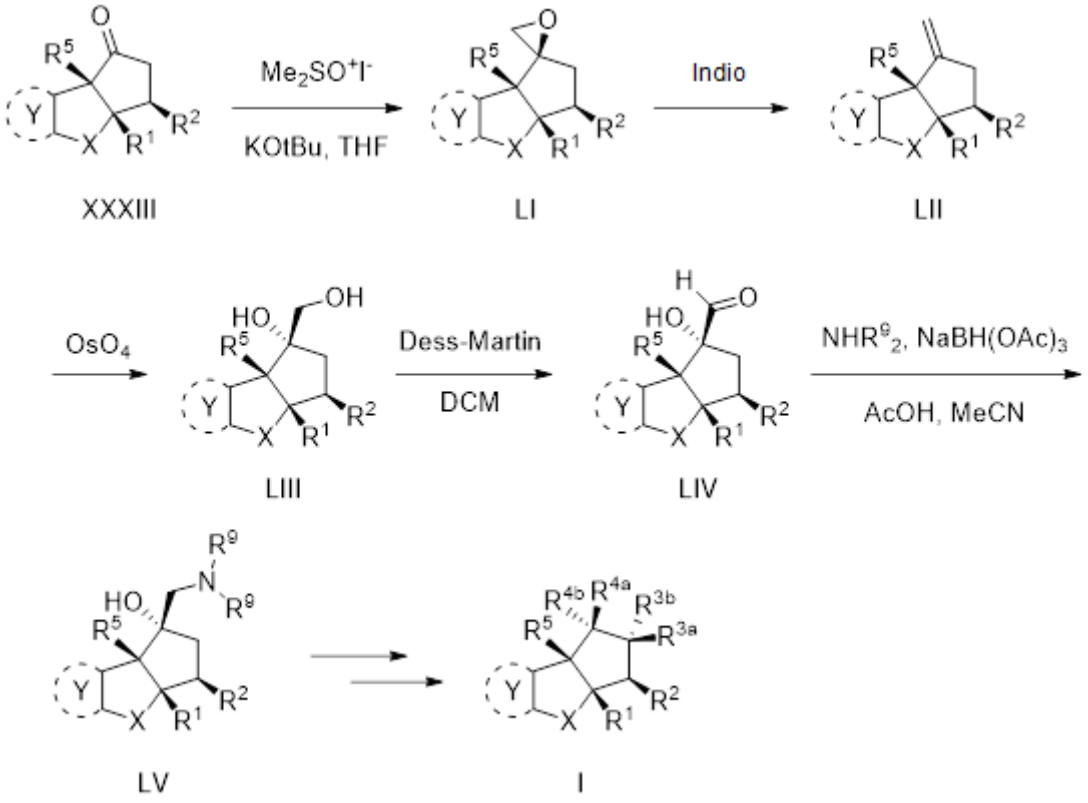
[0150] La formación del compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=-C(CH_2OCH_2)NHR^9) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. El enolato de XXXIII reacciona con el compuesto XXXIIIc para generar el compuesto XLII. XLII se reduce a través de triacetil borohidruro sódico para producir el compuesto XLIII. La desprotección y/o la manipulación adicional del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I (R^{3a}=H y R^{3b}=C(CH_2OCH_2)NHR^9). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

Método general 11:



[0151] La formación del compuesto L se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XVIII. La extensión de una cadena de carbono de XVIII a través de procedimientos estándar genera el éster XLIV. XLIV se oxida seguido de tratamiento con ilida XLVa para producir olefina XLVI. La reducción de la olefina seguida de la condensación de Dieckmann da lugar al compuesto XLVIII. La descarboxilación de XLVIII seguida de aminación reductiva genera el compuesto L. El compuesto L en su forma diastereomérica y pura enantiomérica se obtiene finalmente por HPLC de fase inversa y separación por HPLC quiral.

Método general 12:



[0152] La formación del compuesto I (R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$ y R^{4b}=OH) se lleva a cabo mediante una secuencia sintética de múltiples etapas que comienza con el compuesto XXXIII. XXXIII se convierte en olefina LII seguido de dihidroxilación en presencia de tetróxido de osmio para generar LIII. El grupo hidroxilo primario de LIII se oxida selectivamente, seguido de aminación reductiva para producir LV de amina. La desprotección y/o la posterior manipulación del grupo funcional, si es necesario, genera el compuesto I (R^{4a}=-$CH_2NR^9_2$ y R^{4b}=OH). El compuesto I en su forma pura enantiomérica se obtiene finalmente por separación de HPLC quiral.

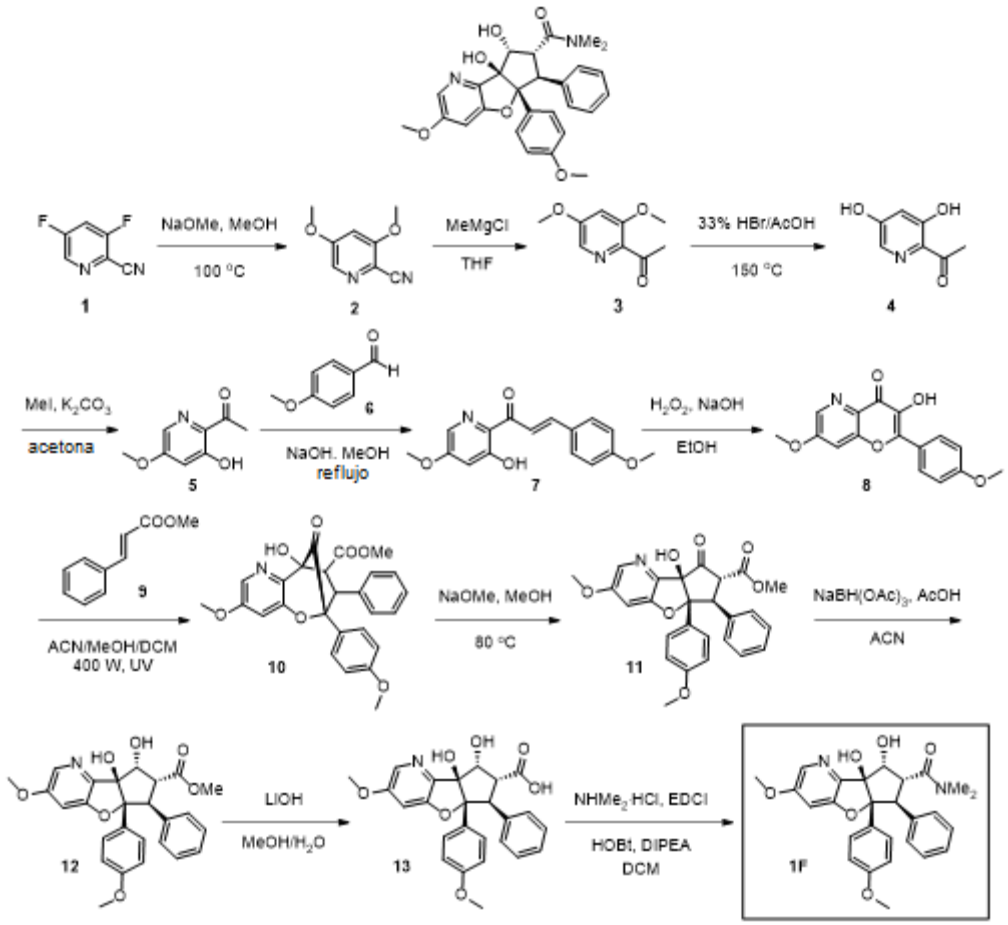
[0153] En los métodos anteriores, se entiende que si se usan grupos protectores durante la síntesis de compuestos

intermedios, o si un compuesto de Fórmula I contiene uno o más grupos protectores, dichos grupos protectores se eliminan por métodos conocidos en la técnica química. Otras transformaciones de grupos funcionales, como la conversión del átomo X de S a $S(O)_2$, de C=O a $C=CR^6R^7$, de NH a $N(C_1-C_8)$alquilo, y la conversión de un producto intermedio o un compuesto de Fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable se lleva a cabo usando métodos convencionales conocidos en la técnica química.

Ejemplos

Ejemplo 1

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 1F)



Síntesis de 3,5-dimetoxipicolinonitrilo (2)

[0154] A una solución de 3,5-difluoropicolinonitrilo (1, 50 g, 0.36 mol) en metanol (80 mL), se añadió metóxido de sodio (30% en metanol, 150 mL, 0.83 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 12 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL) para obtener el precipitado. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 3,5-

dimetoxipicolinonitrilo (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 42 g, 72%; MS (ESI) m/z 165.23$[M+1]^+$.

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

[0155] A una solución de 3,5-dimetoxipicolinonitrilo (2, 42 g, 256 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL) a -20 °C, se añadió cloruro de metilmagnesio (255.8 mL, 767.53 mmol) gota a gota durante un período de 30 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h más. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 M y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)etan-1-ona (3) como un aceite amarillo. Rendimiento: 30.0 g, 64.72%; MS (ESI) m/z 181.61$[M+1]^+$.

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

[0156] Se cargó un tubo sellado con 1-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)etan-1-ona (3, 30.0 g, 165.9 mmol) y se añadió ácido bromhídrico (33% en ácido acético, 300 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 h. Después de completarse, los productos volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se neutralizó a pH ~ 8 usando hidróxido de sodio al 10% y se añadió acetato de etilo (300 mL). La solución se pasó a través de un lecho de celite y el

lecho se lavó con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó del filtrado combinado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (4) como un aceite marrón. Rendimiento: 9.0 g, 35%; MS (ESI) m/z 152.0 $[M-1]^-$.

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

[0157] A una solución de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (4, 9.0 g, 58.8 mmol) en acetona (100 mL) a 0 °C, se añadió carbonato de potasio (24.3 g, 176.4 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse, el solvente se separó por destilación y se añadió agua (20 mL). La masa de reacción se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (5) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8.5 g, crudo.

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

[0158] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (5, 8.5 g, 50.8 mmol) e hidróxido de sodio (6.1 g, 152.0 mmol) en metanol (50 mL), se añadió 4-

metoxibenzaldehído (6, 6.9 g, 50.8 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua y luego se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 9.0 g, crudo; MS (ESI) m/z 286.23$[M+1]^+$.

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

[0159] A una solución de (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (7, 9.0 g, 31.5 mmol) e hidróxido de sodio (3.78 g, 94.7 mmol) en metanol (50 mL) a 0 °C, se añadió peróxido de hidrógeno (10.73 mL, 94.7 mmol). La masa de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (8) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.5 g, 37%; MS (ESI) m/z 452.19$[M+1]^+$.

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

[0160] Una solución de 3-hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (8, 3.5 g, 11.3 mmol) y cinamato de metilo (9, 19 g, 111.7 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 15 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-9-hidroxi-3-metoxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (10). Rendimiento: 3.0 g, crudo.

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

[0161] El compuesto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-9-hidroxi-3-metoxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (10, 3.0 g) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (30 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase

orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-8a-hidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (11, 3.0 g, crudo).

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

[0162] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (8.27 g, 3.9 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-8a-hidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (11, 3.0 g, 6.5 mmol) en acetonitrilo (50 mL), se añadió ácido acético (3.9 g, 66.5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (12). Rendimiento: 1.2 g, 39.86%; MS (ESI) m/z 464.29[M+1]$^+$.

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

[0163] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (12, 1.2 g, 2.5 mmol) en metanol y agua (3: 1, 20 mL), se añadió hidróxido de litio (1.49 g, 62.2 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (13) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.9 g, 77.33%; MS (ESI) m/z 450.28[M+1]$^+$.

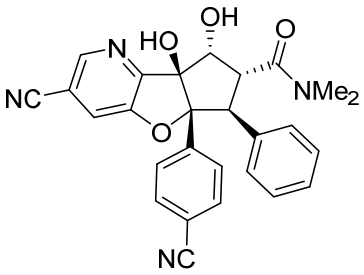
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 1F)

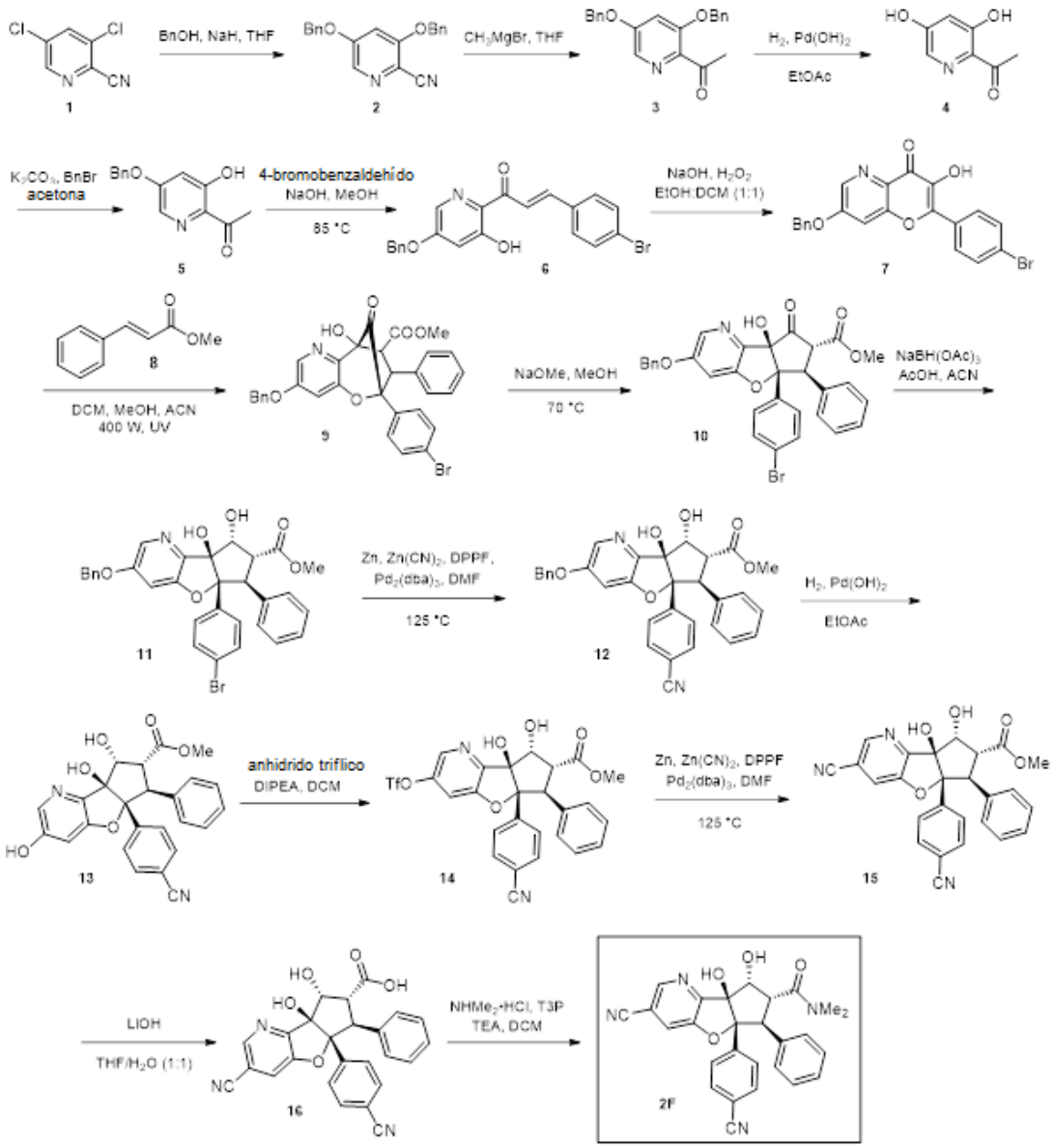
[0164] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (13, 0.9 g, 2.0 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g, 6.0 mmol), hidroxibenzotriazol (0.8 g, 6.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.55 g, 12.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.814 g, 10.02 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 70-90% de acetato de etilo en hexanos para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 1F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.077 g, 7.33%; MS (ESI) m/z 477.22$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 6.94-6.98 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 2

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 2F)





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

[0165] A una solución de 3,5-dicloropicolinonitrilo (1, 65.0 g, 377.2 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) en nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (27.2 g, 1.13 mol) a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió alcohol bencílico (81.37 mL, 755 mmol) y la reacción se agitó durante otras 3 h. Una vez completa, la masa de reacción se

trató con una solución saturada de cloruro de amonio a 0 °C. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1000 mL), se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 x 200 mL) y luego con salmuera (100 mL). Los productos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la concentración a sequedad y se trituraron con pentano. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3,5-bis(benciloxi)picolinonitrilo (2) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 130.0 g, crudo; MS (ESI) m/z 317.21$[M+1]^+$.

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

[0166] A una solución de 3,5-bis(benciloxi)picolinonitrilo (2, 70.0 g, 221.5 mmol) en tetrahidrofurano seco (500 mL), se añadió bromuro de metil magnesio (78.37 mL, 664.5 mmol) gota a gota durante un período de 30 min a-30 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con cloruro de hidrógeno 6M y se agitó durante 2 h. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 M, agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3,5-bis(benciloxi)piridin-2-il)etan-1-ona (3) como un aceite amarillo. Rendimiento: 82.0 g, 93.75%; MS (ESI) m/z 334.16$[M+1]^+$.

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

[0167] A una solución de 1-(3,5-bis(benciloxi)piridin-2-il)etan-1-ona (3, 82.0 g, 246.2 mmol) en acetato de etilo (500 mL), se añadió hidróxido de paladio (34.47 g, 246.2 mmol, 50% humedecido). La reacción se lavó dos veces con gas de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de hidrógeno. Después de completarse, la masa de reacción se hizo pasar a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (4) como un aceite marrón. Rendimiento: 40.0 g, 88.8%; MS (ESI) m/z 152.13[M-1]$^-$.

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

[0168] A una solución de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (4, 40.0 g, 261.4 mmol) en acetona (250 mL), se añadió carbonato de potasio (72.15 g, 522.8 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió bromuro de bencilo (21.7 mL, 182.9 mmol) y la reacción se agitó durante otras 3 h. Después de completarse, los productos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (2 x 150 mL) y salmuera (150 mL). Los productos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la concentración a sequedad y se trituraron con pentano. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-

ona (5) como un sólido marrón. Rendimiento: 50.0 g, 94.1%; MS (ESI) m/z 244.04[M+1]$^+$.

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

[0169] A una solución de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (5, 50.0 g, 205.6 mmol) e hidróxido de sodio (24.69 g, 617.28 mmol) en metanol (100 mL), se añadió 4-bromobenzaldehído (38.06 g, 205.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 50.2 g, 59.64%; MS (ESI) m/z 410.05[M+1]$^+$.

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

[0170] A una solución de (E)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (6, 20.0 g, 48.8 mmol) e hidróxido de sodio (13.7 g, 342.2 mmol) en etanol: diclorometano (1: 1, 100 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (15.11 mL, 684.5 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El

sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 11.0 g, 53%; MS (ESI) m/z 424.03$[M+1]^+$.

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

[0171] Una solución de 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (7, 11.0 g, 25.94 mmol) y metilo cinamato (8, 42.28 g, 259.4 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 15 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (9, 11.2 g, crudo).

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

[0172] El compuesto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (9, 11.2 g) se suspendió en metanol (100 mL) y se trató con metóxido de sodio al 25% en metanol (110 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10). Rendimiento: 11.0 g, crudo.

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

[0173] El compuesto crudo anterior (10, 11.0 g, crudo) se cargó en una solución de triacetoxiborohidruro sódico (23.4 g, 112.4 mmol) en acetonitrilo (80 mL) y ácido acético (11.3 mL, 188.33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para

obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (11) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 5.7 g, 51.77%; MS (ESI) m/z 588.38$[M+1]^+$.

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

[0174] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (11, 5.0 g, 8.50 mmol) en dimetilformamida, se añadió cianuro de zinc (6.12 g, 52.0 mmol) y zinc (0.055 g, 0.84 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.124 g, 0.169 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.233 g, 0.254 mmol) a la reacción, la desgasificación se continuó durante 5 minutos y se calentó la mezcla de reacción a 125 °C por 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró

y se trató con agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil))-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (12) como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.4 g, 96.9%; MS (ESI) m/z 535.13$[M+1]^+$.

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

[0175] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (12, 2.5 g, 4.61 mmol) en acetato de etilo (50 mL), se añadió hidróxido de paladio (1.66 g, 11.6 mmol, 50% humedecido) a temperatura ambiente. La reacción se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de hidrógeno. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (13) como un

aceite marrón. Rendimiento: 2.01 g, 96.9%; MS (ESI) m/z 443.15[M-1]$^-$.

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

[0176] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (13, 2.01 g, 4.52 mmol) en diclorometano (100 mL) en nitrógeno, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.57 g, 4.41 mmol) a-78 °C seguido de la adición de anhídrido tríflico (0.765 mL, 3.78 mmol). La reacción se agitó a-78 °C durante 45 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se trató con solución saturada de bicarbonato sódico a 0 °C. El producto crudo se extrajo con diclorometano (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL) y luego con salmuera (50 mL). Los productos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la concentración a sequedad y se trituraron con pentano. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-3-(((trifluorometil))sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato

(14) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.01 g, 77.9%; MS (ESI) m/z 577.1[M+1]$^+$.

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

[0177] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (14, 2.0 g, 3.48 mmol) en dimetilformamida, se añadió cianuro de zinc (2.4 g), 20.09 mmol) y zinc (0.027 g, 0.418 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (51.0 mg, 0.006 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (95 mg, 0.104 mmol) se añadió a la reacción, seguido de desgasificación durante 5 min y se calentó la mezcla de reacción a 125 °C por 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (15) como un

sólido amarillo. Rendimiento: 1.9 g, crudo; MS (ESI) m/z 454.38$[M+1]^+$.

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

[0178] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (15, 1.9 g, 3.29 mmol) en tetrahidrofurano: agua (3: 1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.237 g, 9.87 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1M a pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (16) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.55 g, 31%; MS (ESI) m/z 438.32$[M-1]^-$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 2F)

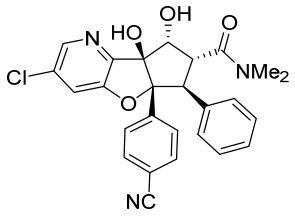
[0179] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (16, 0.5 g,

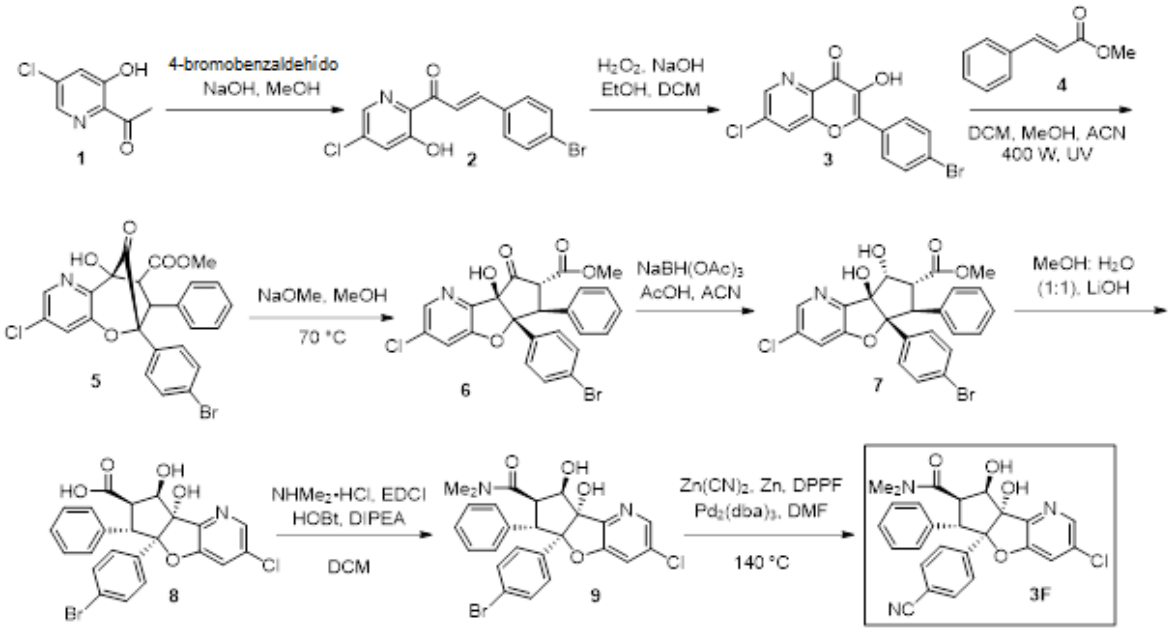
1.1 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió trietilamina (0.46 mL, 3.4 mmol) y dimetilamina • cloruro de hidrógeno (0.139 g, 1.17 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min y se trató con anhídrido propilfosfónico (0.139 mL, 1.7 mmol, 50% en acetato de etil) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 70-90% de acetato de etilo en hexanos para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a.-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 2F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 160 mg, 30%; Pico 1 (Cpd. N° 2F, 35 mg), $[\alpha]_D$-202.0° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 5.99 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 467.37$[M+1]^+$; UPLC: 98.66%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); Pico 2

(26 mg), $[\alpha]_D$ + 242° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 8.46 min, ee > 95%; MS (ESI) m/z 467.37$[M+1]^+$; UPLC: 99.95%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.46 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 3

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 3F)





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

[0180] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 10.0 g, 58.47 mmol) e hidróxido de sodio (7.0 g, 175.0 mmol) en metanol (100 mL), se añadió 4-bromobenzaldehído (10.75 g, 58.47 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.0 g, 63%; MS (ESI) m/z 338.95$[M+1]^+$.

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

[0181] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (12.0 g, 35.3 mmol) e hidróxido de sodio (10.0 g, 249.3 mmol) en etanol (120 mL) y diclorometano (40 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (8.97 mL, 94.7 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (3) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4.0 g, 33%; MS (ESI) m/z 354.10$[M+1]^+$.

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

[0182] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (3, 4.0 g, 11.39 mmol) y cinamato de metilo (4, 18.46 g, 113.9 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 15 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a

presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-6-(4-bromofenil)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (5, 6.0 g, crudo).

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

[0183] El compuesto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-6-(4-bromofenil)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (5, 6.0 g) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido de sodio al 25% en metanol (30 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6, 5.0 g, crudo).

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

[0184] El compuesto crudo anterior (6, 5.0 g, 9.74 mmol) se cargó en una solución de triacetoxiborohidruro sódico (12.6 g, 58.4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y ácido acético (3.6 mL, 97.2 mmol) y el resultado la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.3 g, 66%; MS (ESI) m/z 516.01$[M-1]^-$.

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

[0185] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 3.3 g, 6.4 mmol) en metanol: agua (3: 1, 11 mL), se añadió hidróxido de litio (3.68 g, 153.6 mmol) y la reacción se agitó

durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 5M a pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (8) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.2 g, crudo; MS (ESI) m/z 502.02$[M+1]^+$.

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

[0186] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (8, 3.2 g, 6.39 mmol) en diclorometano (30 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloruro de hidrógeno (3.6 g, 19.16 mmol), hidroxibenzotriazol (2.8 g, 19.16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7.3 mL, 41.9 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió cloruro de hidrógeno de dimetilamina (2.8 g, 34.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio,

se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 70-90% de acetato de etilo en hexanos para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a.-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (9) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.9 g, 76%; MS (ESI) m/z 529.05$[M+1]^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 3F)

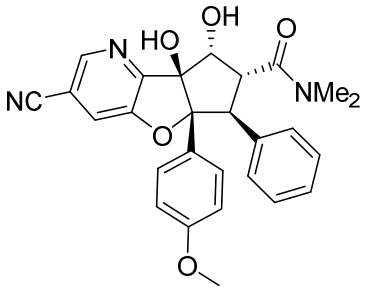
[0187] A una solución de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (9, 1.5 g, 2,84 mmol) en dimetilformamida (25 mL), se añadió cianuro de zinc (6.0 g, 17.0 mmol) y zinc (0.022 g, 0.34 mmol) y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.041 g, 0.056 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.078 g, 0.085 mmol) a la reacción anterior y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 140 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con

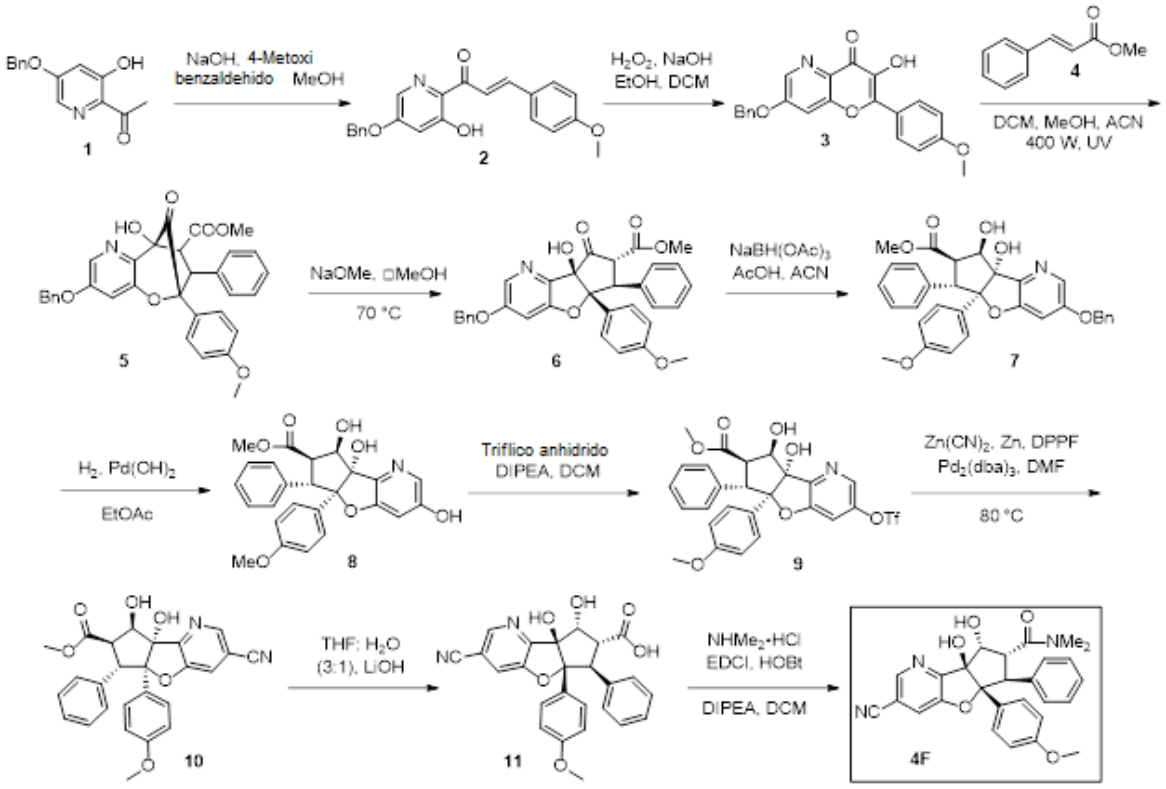
agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 3F) en forma de un sólido de color blanquecino. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 1.1 g (85%); Pico 1 (Cpd. N° 3F, 40 mg), $[\alpha]_D$-180.5° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 7,95 minutos, ee > 99%; MS (ESI) m/z 476.35$[M+1]^+$; UPLC: 98.31%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). Pico 2 (41 mg), $[\alpha]_D$ + 180° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 15.19 min, ee > 98.5%; MS (ESI) m/z 476.35$[M+1]^+$; UPLC: 98.76%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H) .

Ejemplo 4

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 4F)

5





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

[0188] A una solución de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (42.0 g, 172.8 mmol) e hidróxido de sodio (20.97 g, 518.5 mmol) en metanol (200 mL), se añadió 4-metoxibenzaldehído (31.97 g, 172.8 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 62.3 g, crudo; MS (ESI) m/z 362.32$[M+1]^+$.

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

[0189] A una solución de (E)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (2, 54.0 g , 149 mmol) e hidróxido de sodio (47.8 g, 1.19 mol) en etanol (300 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (27.6 mL, 747 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6 M a 0 °C. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 20.5 g, 36%; MS (ESI) m/z 376.11$[M+1]^+$.

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

[0190] Una solución de 7-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (18.0 g, 48.0 mmol) y cinamato de metilo (4, 77.8 g, 480.0 mmol) en diclorometano (200 mL) de acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió con 400 vatios de luz UV durante 15 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice, eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-3-(benciloxi)-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (5, 15.0 g, crudo).

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

[0191] El compuesto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-3-(benciloxi)-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (5, 15.0 g) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido

sódico al 25% en metanol (30 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-(benciloxi)-8a-hidroxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6, 12.5 g, crudo).

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

[0192] El compuesto crudo anterior (6, 12.5 g, 6.0 mmol) se añadió a una solución de triacetoxiborohidruro sódico (14.8 g, 4.21 mmol) en acetonitrilo (130 mL) y ácido acético (13.93 mL, 23.27 mmol) y el resultado la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50%-70% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7) como un sólido marrón pálido. Rendimiento: 4.5 g, 35%; MS (ESI) m/z 540.25[M+1]$^+$.

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

[0193] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 3.0 g, 5.55 mmol) en acetato de etilo (300 mL) a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de paladio (0.195 g, 2.78 mmol, 50% humedecido). La reacción se lavó con gas hidrógeno dos veces y se agitó a presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se hizo pasar a través de lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3,8,8a-trihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.8 g, 94%; MS (ESI) m/z 450.17[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-

5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (9)

[0194] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3,8,8a-trihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 2.2 g, 4.8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.94 g, 7.3 mmol) se añadió diclorometano (300 mL) en nitrógeno a-78 °C y anhídrido tríflico (1.79 g, 6.36 mmol) se añadió lentamente. La reacción se agitó durante 30 minutos a-78 °C y se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con solución saturada de bicarbonato sódico a 0 °C. El residuo se disolvió en diclorometano (300 mL), se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 x 50 mL) y luego con solución de salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de la concentración a sequedad. El sólido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.5 g, 87.8%; MS (ESI) m/z 582.05$[M+1]^+$.

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

[0195] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9, 0.5 g, 0.86 mmol) en dimetilformamida a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (0.6 g, 5.13 mmol) y zinc (0.067 g, 0.10 mmol) y se desgasificó la reacción con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.023 g, 0.025 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.025 g, 0.034 mmol) a la reacción y se continuó desgasificando con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 85 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada. El sólido precipitado se filtró y purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10) como un sólido amarillo. Rendimiento: 150 mg, 38%; MS (ESI) m/z 459.19$[M+1]^+$.

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

[0196] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10, 0.42 g, 0.91 mmol) en tetrahidrofurano: agua (3: 1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.066 g, 2.75 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido cítrico 1M a pH ~ 5. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.3 g, 73.7%; MS (ESI) m/z 445.19$[M+1]^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 4F)

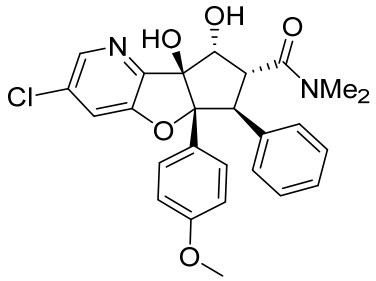
[0197] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11, 0.3 g, 0.67 mmol) en diclorometano (30 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.388

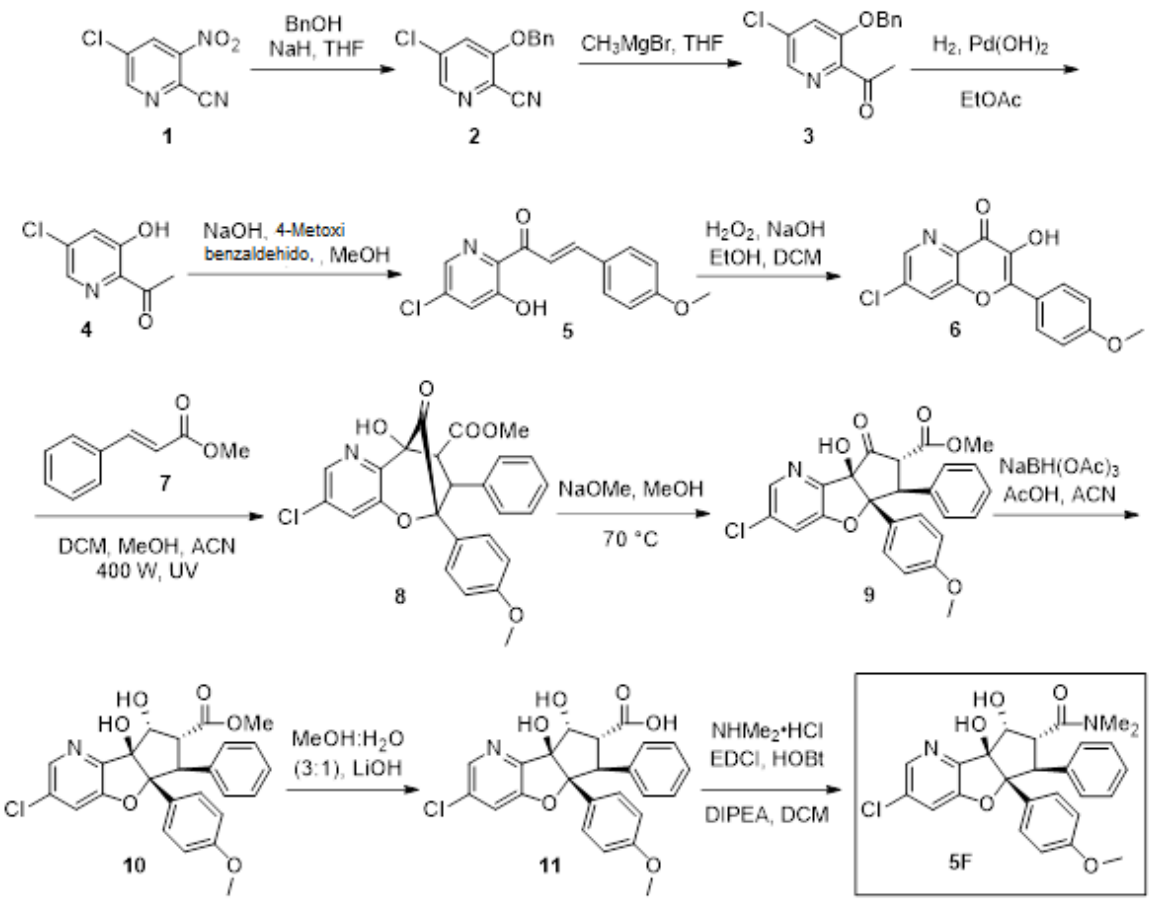
g, 2.02 mmol), hidroxibenzotriazol (0.27 g, 2.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.52 mg, 4.05 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de hidrógeno dimetilamina (0.274 g, 3.78 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 70-90% de acetato de etilo en hexanos para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. No .4F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 250 mg, 75,9%; Pico 1 (Cpd. N° 4F, 35 mg), [α]D-172.0° (c 0.1, CHCl3), Rt = 6.54 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 472.33[M+1]$^+$; UPLC: 98.98%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 4H) 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz), 6.09 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); Pico 2 (35 mg), $[\alpha]_D$ + 152.0 ° (c 0.1,

$CHCl_3$), Rt = 10.65 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 472.34[M+1]+; UPLC: 99.58%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 4H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 5

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 5F)





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

[0198] Se añadió a temperatura ambiente una solución de 5-cloro-3-nitropicolinonitrilo (1, 25.0 g, 273.2 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) en una atmósfera de hidruro sódico de nitrógeno (11.0 g, 273.2 mmol). La suspensión se agitó durante 30 minutos y luego se añadió alcohol bencílico (29.5 mL, 273.2 mmol) y se continuó la agitación durante otras 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y la capa

orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se trató con pentano (100 mL) para obtener un sólido que se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-(benciloxi)-5-cloropicolinonitrilo (2) en forma de un sólido parduzco. Rendimiento: 28.0 g, 84%; MS (ESI) m/z 245.09$[M+1]^+$.

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

[0199] A una solución de 3-(benciloxi)-5-cloropicolinonitrilo (2, 28.0 g, 114.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (114.0 mL, 344.0 mmol) gota a gota a -30 °C durante un período de 30 min. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se trató con cloruro de hidrógeno 6M (pH ~ 3) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 M (50 mL), agua (50 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3-(benciloxi)-5-cloropiridin-2-il)etan-1-ona (3) como un aceite amarillo. Rendimiento: 19.0 g, 29.9%; MS (ESI) m/z 262.10$[M+1]^+$.

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

[0200] A una solución de 1-(3-(benciloxi)-5-cloropiridin-2-il)etan-1-ona (19.0 g, 72.7 mmol) se añadió acetato de etilo hidróxido de paladio (50% humedecido) (10.0 g, 36.3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se purgó con gas hidrógeno dos veces y se agitó a presión de hidrógeno durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se pasó a través de lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona como un aceite marrón. Rendimiento: 8.0 g, 64.5%; MS (ESI) m/z 170.03$[M-1]^-$.

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

[0201] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (4, 8.0 g, 46.3 mmol) e hidróxido de sodio (5.6 g, 140.0 mmol) en metanol (50 mL), mmol) se añadió 4-metoxibenzaldehído (6.9 mL, 56.1 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con agua y luego se secó a alto vacío para proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.5 g, 77.7%; MS (ESI) m/z 290.02$[M+1]^+$.

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

[0202] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (5, 10.5 g, 36.3 mmol) e hidróxido de sodio (10.0 g, 254.3 mmol) en etanol (100 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (10.73 mL, 94.7 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (6) como un sólido rojo ladrillo. Rendimiento: 6.5 g, 59%; MS (ESI) m/z 304.17$[M+1]^+$

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

[0203] Una solución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (6, 6.5 g, 21.4 mmol) y cinamato de metilo (7, 34.7 g, 214.5 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un reactor UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 15 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de

gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-3-cloro-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (8, 4.0 g, crudo).

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

[0204] El compuesto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-3-cloro-9-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxipino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (8, 4.0 g) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido de sodio al 25% en metanol (30 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9, 2.8 g, crudo).

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

[0205] El compuesto crudo anterior (9, 2.8 g, 6.0 mmol) se añadió a una solución de triacetoxiborohidruro sódico (8.9 g, 42.1 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (30 mL) y ácido acético (3.6 mL, 60.2 mmol), la masa de reacción resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.7 g, 25%; MS (ESI) m/z 468.11$[M+1]^+$

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

[0206] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10, 0.7 g, 1.48 mmol) en metanol: agua (3: 1, 12 mL), se

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

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 5F)

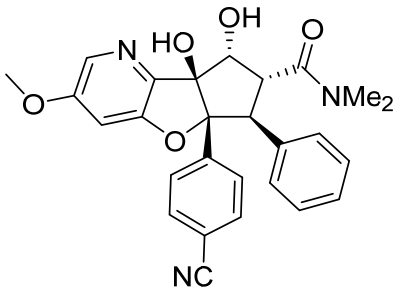
[0207] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-metoxifenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11, 0.4 g, 0.88 mmol) en diclorometano (30 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.508 g, 2.6 mmol), hidroxibenzotriazol (0.35 g, 2.6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.9 mL, 5.29 mmol) se añadió a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Luego se añadió cloruro de hidrógeno de dimetilamina (0.357 g, 4.41 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con agua fría. La capa

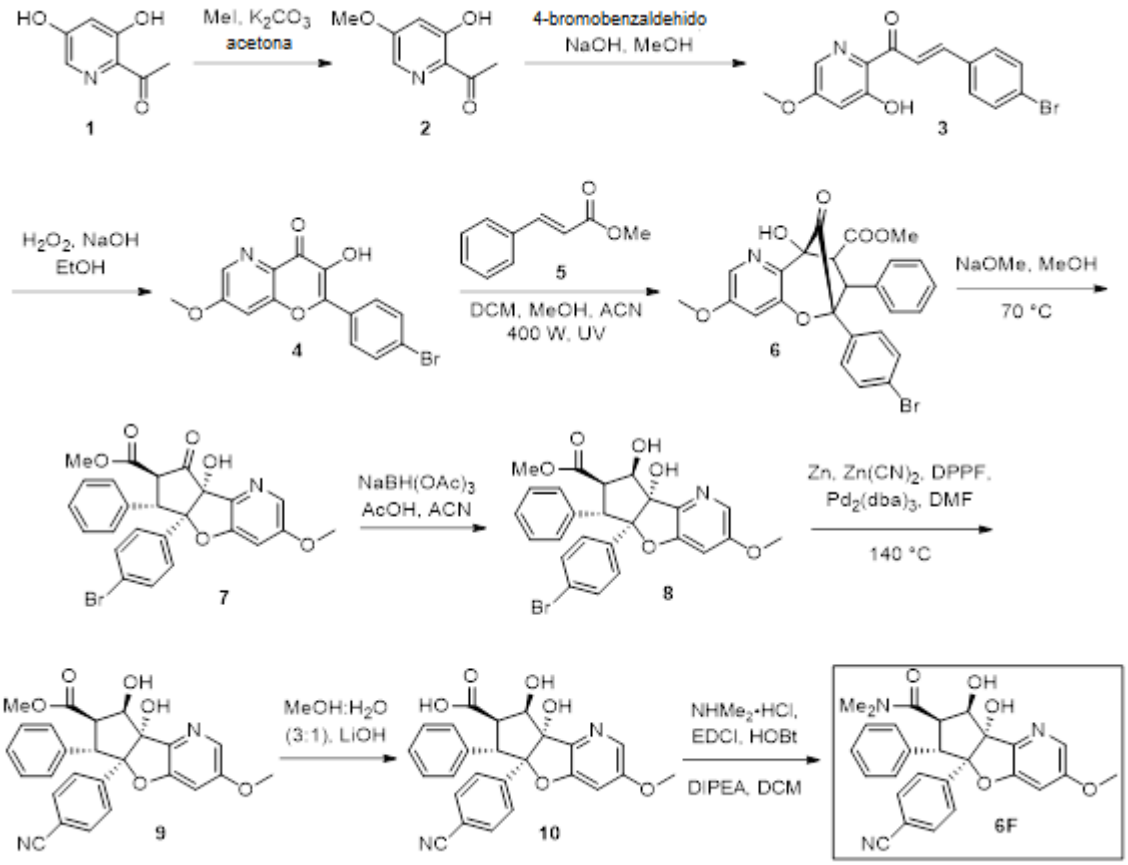
orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 70-90% en hexanos para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5A-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. No .5F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron usando la columna chiralpak IB (4.6 x 250) mm. Rendimiento: 100 mg, 23.5%; Pico 1 (Cpd. N° 5F, 30 mg), $[\alpha]_D$-179.0° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 6.87 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 481.33$[M+1]^+$; UPLC: 99.92%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 4H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). Pico 2 (50 mg), $[\alpha]_D$ + 180.0 ° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 12.16 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 481.33[M+1]+; UPLC: 99.26%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 4H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 13.6 Hz, 1H),

4,18 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 6

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 6F)





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

[0208] A una solución de 1-(3,5-dihidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 14.0 g, 92.2 mmol) en acetona (50 mL), se añadió carbonato de potasio (12.7 g, 276.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (13.07 g, 92.10 mmol) a la suspensión anterior y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, los productos volátiles se eliminaron y el residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y solución de salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se trituró con pentano. El sólido precipitado que se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (2) en forma de un sólido pardusco. Rendimiento: 8.0 g, 52%.

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

[0209] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ona (2, 8.0 g, 47.8 mmol) e hidróxido de sodio (5.74 g, 143.6 mmol) en metanol (120 mL), se añadió 4-bromobenzaldehído (8.85 g, 47.8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridina-2-il)prop-2-en-1-ona (3) como un

sólido amarillo. Rendimiento: 14.0 g, 87.7%; MS (ESI) m/z 334.01$[M+1]^+$.

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

[0210] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (3, 14.0 g, 36.3 mmol) e hidróxido de sodio (11.73 g, 126.1 mmol) en etanol (200 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (23.25 mL, 126.1 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 12.0 g, 82.53%; MS (ESI) m/z 348.05$[M+1]^+$.

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

[0211] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 6.0 g, 17.24 mmol) y cinamato de metilo (5, 27.9 g, 172.4 mmol) en diclorometano (200 mL), se colocó acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400

vatios de luz UV durante 15 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-3-metoxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (6, 3.5 g, crudo).

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

[0212] El compuesto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-3-metoxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro se suspendió-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridina-8-carboxilato (6, 3.5 g) en metanol (20 mL) y se trató con metóxido de sodio al 25% en metanol (20 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida hasta rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-3-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 3.5 g, crudo).

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

[0213] El compuesto crudo anterior (7, 3.5 g, 7.6 mmol) se cargó en una solución de triacetoxiborohidruro sódico (9.72 g, 4.58 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y ácido acético (4.57 mL, 60.2 mmol) y el resultado la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.8 g, 23.5%; MS (ESI) m/z 510.03$[M-1]^-$.

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

[0214] A una mezcla de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 0.8 g, 1.56 mmol) en dimetilformamida a temperatura ambiente, cianuro de zinc (1.123 g, 9.59 mmol) y se añadió zinc (0.022 g, 0.18 mmol) y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.041 g, 0,313 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.078 g, 0.470 mmol) a la reacción anterior y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 140 °C por 2h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada. El sólido precipitado se filtró y el producto crudo se trituró con n-pentano. El sólido se filtró y se secó a vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.75 g, crudo; MS (ESI) m/z 459.35$[M+1]^+$.

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

[0215] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato

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

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 6F)

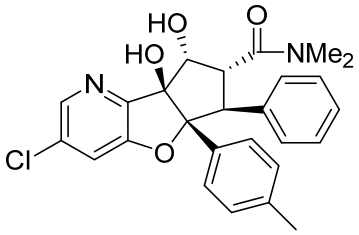
[0216] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7 carboxílico (10, 0.6 g, 1.35 mmol) en diclorometano (30 mL), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.77 g, 4.05 mmol), hidroxibenzotriazol (0.54 g, 4.05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.04 g, 8.10 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.55 g, 6.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de

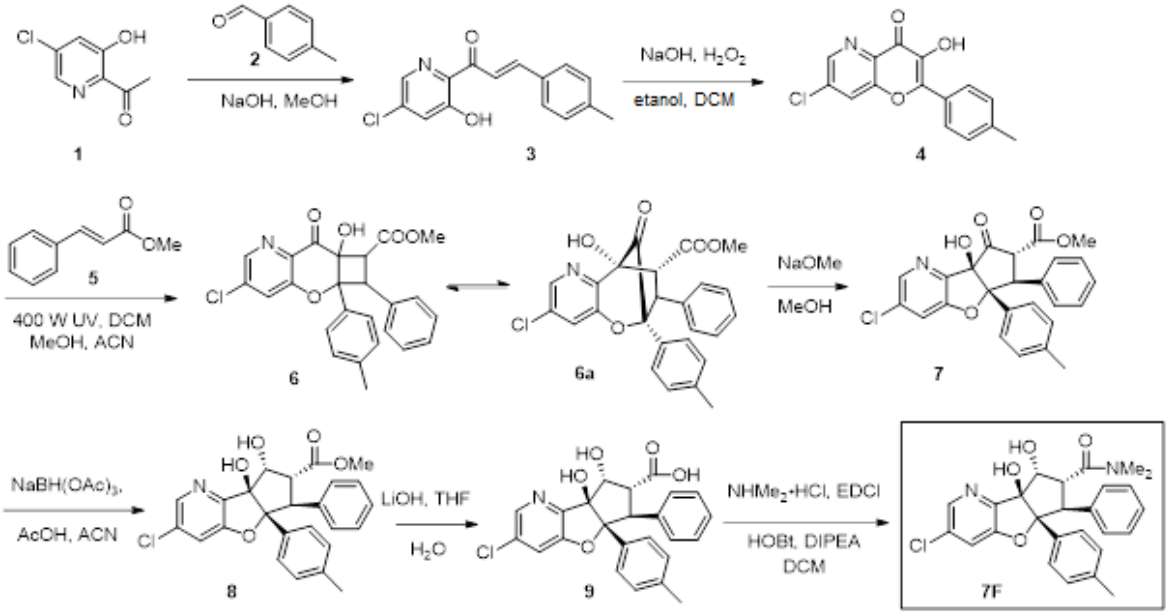
completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-3-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 6F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 110 mg, 17%; Pico 1 (Cpd. N° 6F, 54 mg), $[\alpha]_D$-106° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 6.86 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 472.37$[M+1]^+$; UPLC: 96.33%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). Pico 2 (45 mg), $[\alpha]_D$ + 147.1° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 12.85 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 472.37$[M+1]^+$; UPLC: 99.95%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.9 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H),

4.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz) 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 7

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 7F)





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

[0217] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 6.0 g, 34.9 mmol) en metanol (30 mL), se añadió hidróxido de sodio (4.19 g, 104.9 mmol) y 4-

metilbenzaldehído (2, 4.19 g, 34.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(p-tolilo)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g, 52.08%; MS (ESI) m/z 274.13$[M+1]^+$.

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

[0218] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(p-tolilo)prop-2-en-1-ona (3, 5.0 g, 18.3 mmol) en etanol/diclorometano (1: 1, 20 mL), se añadió hidróxido de sodio (6.45 g, 161.15 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (4.8 mL, 161.15 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-3-hidroxi-2-(p-tolilo)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.66 g, 25%; MS (ESI) m/z 288.14$[M+1]^+$.

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

[0219] Una solución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(p-tolilo)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 1.3 g, 4.5 mmol) y cinamato de metilo (5, 6,99 g, 45,1 mmol) en diclorometano (200 mL), se colocó acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 15 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metil3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6/6a). Rendimiento: 1.1 g, crudo.

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

[0220] El producto crudo rac-metilo 3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6] Se suspendió pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6, 1.1 g) en metanol (10 mL) y se añadió metóxido de sodio (25% en metanol, 10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se

separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7). Rendimiento: 0.9 g; crudo.

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

[0221] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 0.9 g) en acetonitrilo (10 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2.54 g, 11.9 mmol) y ácido acético (1.1 mL, 20.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un

sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.25 g, 27%; MS (ESI) m/z 452.33$[M+1]^+$.

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

[0222] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 0.25 g, 0.55 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3: 1, 4.0 mL), se añadió hidróxido de litio (0.26 g, 11.0 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1M a pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó a vacío para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.13 g, 54.0%; MS (ESI) m/z 438.32$[M+1]^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 7F)

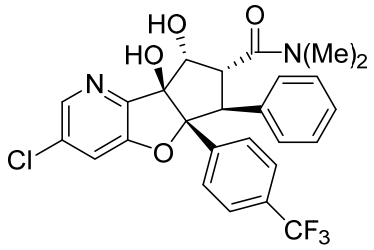
[0223] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5A-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9, 0.13 g,

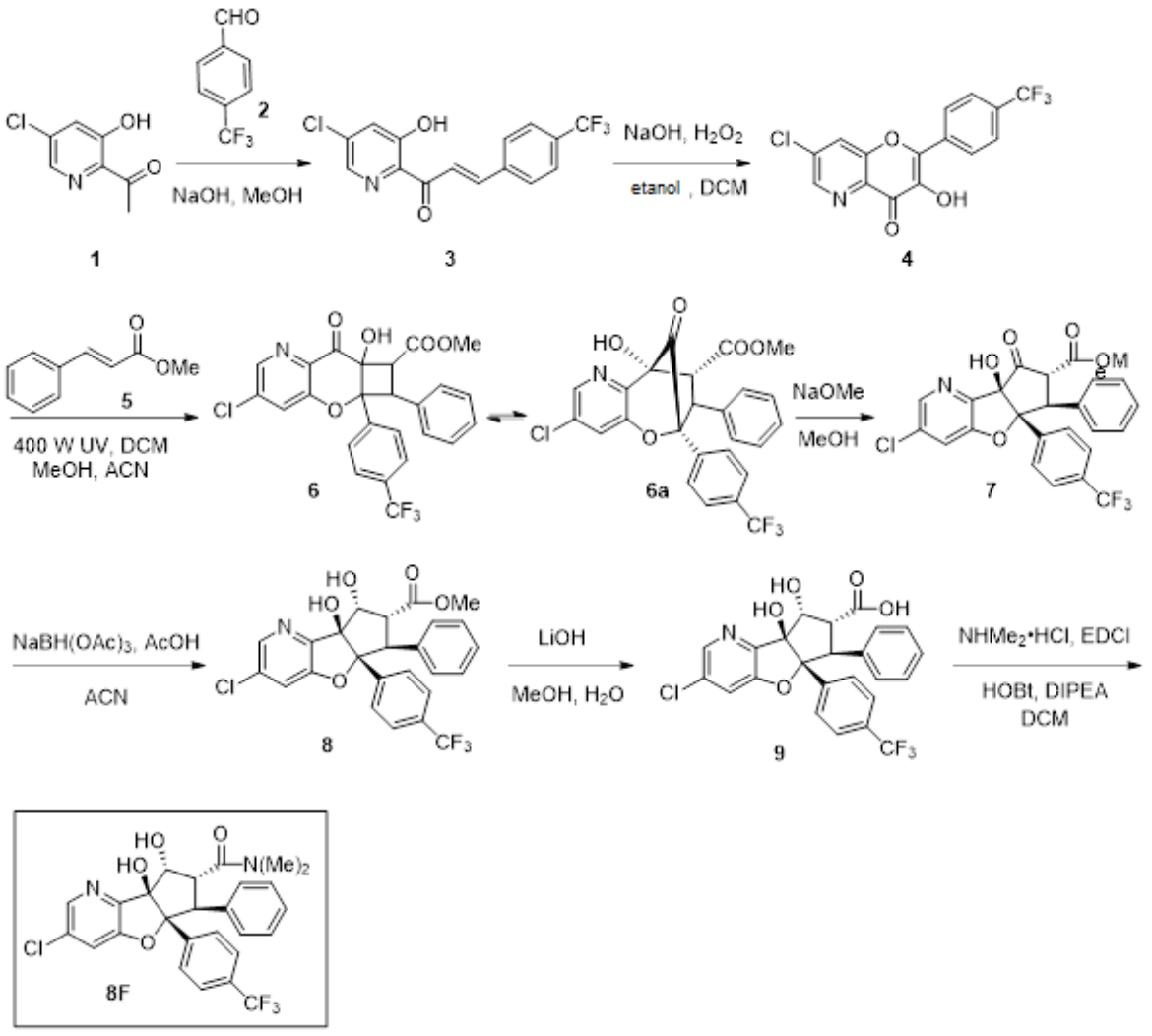
29.7 mmol) en diclorometano (5.0 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (0.046 g, 0.50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.067 g, 0.49 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.49 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.032 g, 0.34 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(p-tolilo)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 7F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.07 mg, 50%, MS (ESI) m/z 465.32$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Pico 1 (13 mg); $[\alpha]_D$ + 212.0° (c 0.1, $CHCl_3$); Rt = 10.18 min, ee > 95%; MS (ESI) m/z 465.32$[M+1]^+$; UPLC 97.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.5, 1H), 4.77 (t, J =

5.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.23-4.18 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 7F, 9 mg); $[\alpha]_D$-191.1° (c 0.1, $CHCl_3$); Rt = 22.4 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 465.32$[M+1]^+$; UPLC 99.8%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.6, 1H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.23-4.18 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Ejemplo 8

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 8F)





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

[0224] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 6.0 g, 35.08 mmol) en metanol (20 mL), se añadió hidróxido de sodio (4.2 g, 105.24 mmol) y 4-(trifluorometil) benzaldehído (2, 6.1 g, 35.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para

proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometil))fenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.0 g, 55%; MS (ESI) m/z 328.26[M+1]$^+$.

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

[0225] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3, 6.0 g, 18.3 mmol) en etanol/diclorometano (1: 1, 200 mL), se añadió hidróxido de sodio al 10% (50.1 mL, 128.4 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (12.5 mL, 128.4 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7, luego se eliminó por destilación el diclorometano y el sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol y n-pentano. Se secó sólido a vacío para proporcionar 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4) como un sólido naranja claro. Rendimiento: 3.5 g, 56%; MS (ESI) m/z 342.06[M+1]$^+$.

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

[0226] Una solución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 3.0

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

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

[0227] El producto crudo rac-metilo (6R,7S,8S,9R)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (6/6a, 3.0 g, 5.96 mmol) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 30 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se

diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7) como un sólido pegajoso marrón. Rendimiento: 2.5 g, crudo; MS (ESI) m/z 504.10$[M+1]^+$.

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

[0228] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 2.5 g, 4.97) en acetonitrilo (250 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6.0 g, 29.82 mmol) y ácido acético (3.0 mL, 49.7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante

Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.1 g, 44%; MS (ESI) m/z 506.8[M+1]$^+$.

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

[0229] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 1.1 g, 2.1 mmol) en metanol y agua (3: 1, 13 mL), se añadió hidróxido de litio (2.19 g, 52.2 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9) en forma

de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 900 mg, 85%; MS (ESI) m/z 492.5$[M+1]^+$

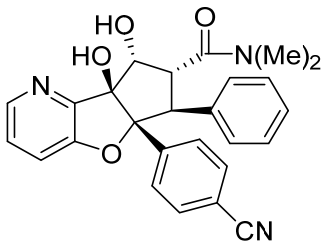
Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 8F)

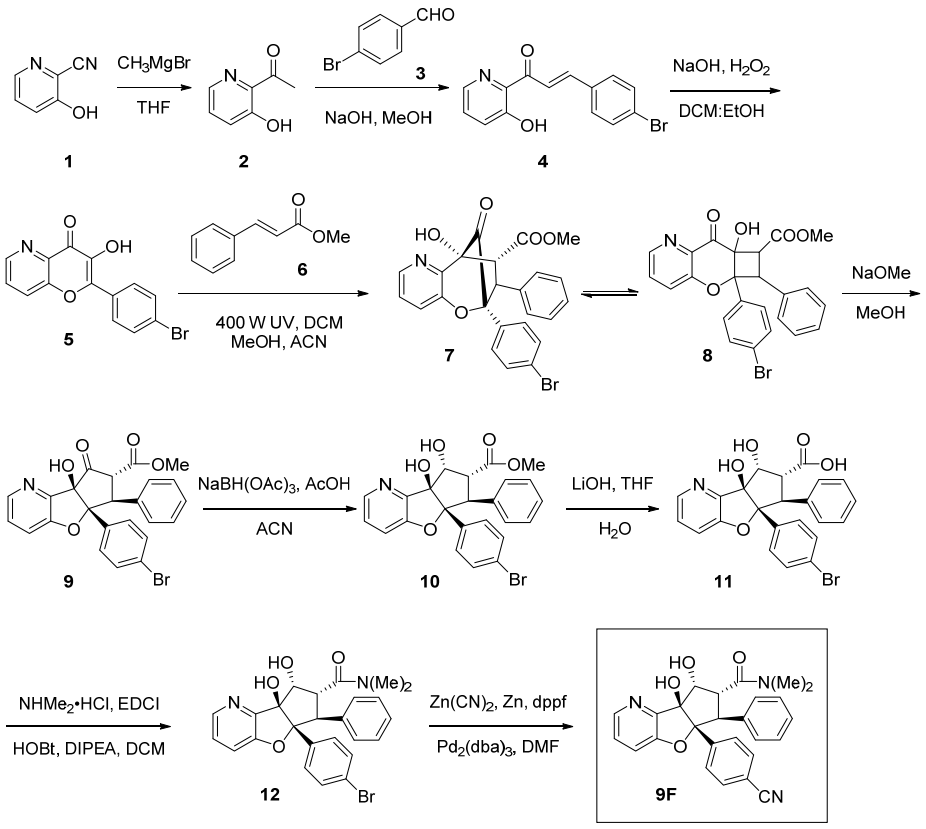
[0230] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxílico (9, 0.90 g, 1.83 mmol) en diclorometano (50 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.0 g, 5.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.74 g, 5.4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.9 mL, 10.9 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.74 g, 9.1 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después de la finalización, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g de columna RediSep) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-

cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 8F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.5 g, 53%; los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [ID de chiralpak (4.6 x 250) mm]. Pico 1 (50 mg); $[\alpha]_D$ + 212.0° (c 0.1, $CHCl_3$); Rt = 6.26 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 519.30$[M+1]^+$; UPLC 97%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.6 Hz, 8.9 Hz, 4 H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 8F, 50 mg); $[\alpha]_D$-194.5° (c 0.1, $CHCl_3$); Rt = 12.49 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 519.31$[M+1]^+$; UPLC 99%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.6 Hz, 8.9 Hz, 4H) , 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 9

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 9F)





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

[0231] A una solución de 3-hidroxipicolinonitrilo (1, 7.0 g, 58.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL), se añadió bromuro de metil magnesio 3 M en dietiléter (58.0 mL, 174.84 mmol) gota a gota durante un período de 30 min a 0 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se trató con cloruro de hidrógeno 6 M hasta pH ~ 3 y se agitó durante 2 h.

Luego extrajo el producto crudo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.5 g, 81.3%, crudo.

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

[0232] A una solución de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (2, 6.5 g, 47.4 mmol) en metanol (50 mL), se añadió hidróxido de sodio (5.7 g, 142.1 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (3, 10.5 g, 56.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (4) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 10.2 g, 70.7%; MS (ESI) m/z 304.09$[M+1]^+$.

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

[0233] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (4, 10.0 g, 46.03 mmol) en diclorometano y etanol (1: 1, 50 mL), se añadió hidróxido de sodio al 10% (92.0 mL, 322.2 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (25 mL, 322.2 mmol) a temperatura

ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M hasta pH 7. Los solventes se concentraron hasta la mitad del volumen, el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.7 g, 26.4%; MS (ESI) m/z 318.19$[M+1]^+$.

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

[0234] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (5, 3.7 g, 11.6 mmol) y cinamato de metilo (6, 13.2 g, 81.4 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (50 mL) y metanol (50 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (24 g, columna RediSep) usando 80% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metil 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-

carboxilato (7/8) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.5 g, crudo.

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

[0235] El producto crudo rac-metilo 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carboxilato (7/8, 3.5 g) se suspendió en metanol (20 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 13.1 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida, se diluyó la mezcla con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.0 g, crudo.

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

[0236] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (5.6 g, 31.2 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

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

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

[0237] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10, 0.9 g, 1.87 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3: 1, 30 mL), se añadió hidróxido de litio (0.80 g, 37.3 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse,

la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6M a pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a.-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.75 g, 86%; MS (ESI) m/z 466.15[M-1]⁻.

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

[0238] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11, 0.75 g, 1.60 mmol) en diclorometano (15 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.614 g, 3.2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.43 g, 3.20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.85 mL, 4.8 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.21 g, 3.20 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-

flash (12 g, columna RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (12) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.450 g, 56%; MS (ESI) m/z 495.21$[M+1]^+$.

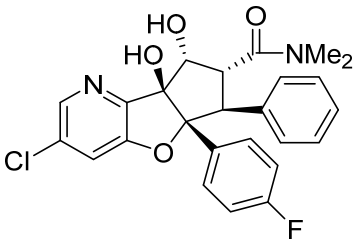
Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 9F)

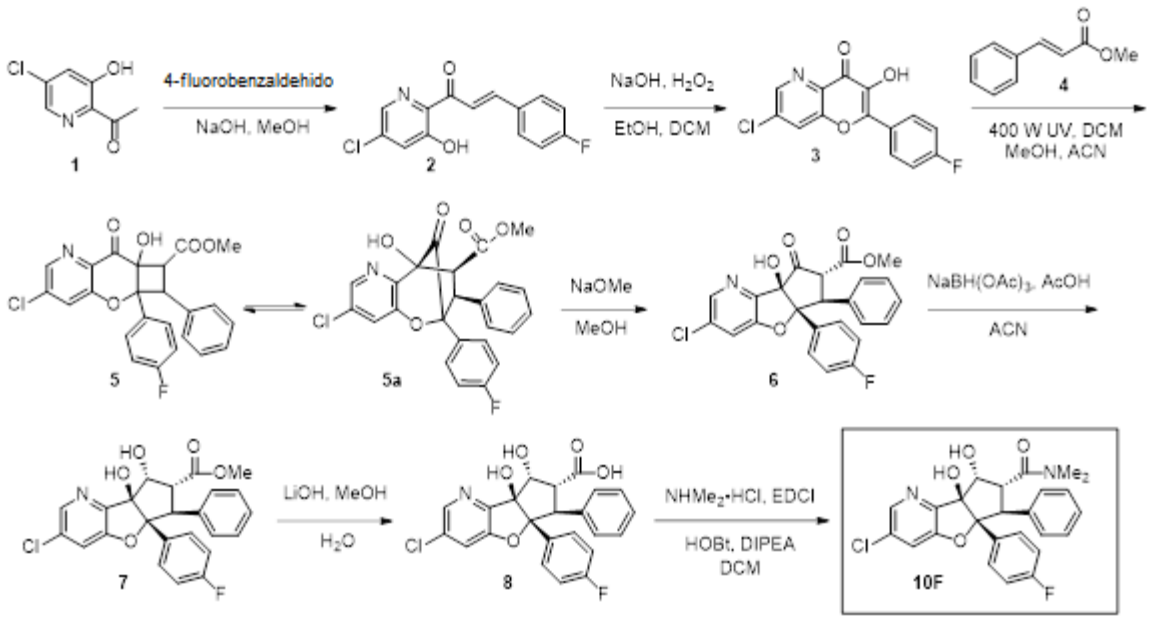
[0239] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (12, 0.25 g, 0.504 mmol) en N,N-dimetilformamida (20.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.335 g, 3.24 mmol) y zinc (0.001 g, 0.014 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.007 g, 0.010 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.014 g, 0.015 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 5 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa

orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 80%-100% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 9F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 210 mg, 93%; El pico 1 (25 mg), $[\alpha]_D$ +136 ° (c 0.23, $CHCl_3$), Rt = 7.70 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 442.40$[M+1]^+$; UPLC: 98.86%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); Pico 2 (Cpd. N° 9F, 38 mg), $[\alpha]_D$-166° (c 0.24, $CHCl_3$), Rt = 13.92 min, ee > 95%; MS (ESI) m/z 442.4$[M+1]^+$; UPLC: 98.93%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 10

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 10F)





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

[0240] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 5.0 g, 29.23 mmol) en metanol (25 mL), se añadió hidróxido de sodio (3.5 g, 87.71 mmol) seguido de la adición de 4-fluorobenzaldehído (4.35 g, 35.08 mmol) y la

mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (2) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4.2 g, 51.8%; MS (ESI) m/z 276.16[M-1]-.

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

[0241] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (2, 3.0 g, 10.81 mmol) en etanol/diclorometano (1: 1, 100 mL), se añadió solución de hidróxido de sodio al 10% (30.0 mL, 75.81 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (solución al 30%, 6.7 mL, 54.1 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Una vez completa, la masa de reacción se vertió en agua helada y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6 M y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con dietiléter y n-pentano para proporcionar 7-(cloro)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (3) como amarillo sólido. Rendimiento: 2.5 g, 79.6%; MS (ESI) m/z 290.07[M-1]$^-$.

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

[0242] Una solución de 7-(cloro)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (3, 2.5 g, 8.59 mmol) y metilo cinamato (4, 13.9 g, 85.7 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combi-flash (24 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metil3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (5/5a). Rendimiento: 2.5 g, crudo.

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

[0243] El producto crudo rac-metilo 3-(cloro)-5a-(4-fluorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (5, 1.3 g) se suspendió en metanol (15 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 15 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C

durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la reacción se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6). Rendimiento: 1.4 g, crudo.

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

[0244] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1.8 g, 2.86 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-(cloro)-5a-(4-fluorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6, 1.3 g) en acetonitrilo (50 mL), se añadió ácido acético (1.7 mL, 28.69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas

se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.32 g, 24.6%; MS (ESI) m/z 456.17$[M+1]^+$.

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

[0245] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 0.30 g, 0.65 mmol) en metanol y agua (3: 1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.158 g, 6.59 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 M hasta pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (8) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.25 g, 86.2%; MS (ESI) m/z 442.20$[M+1]^+$.

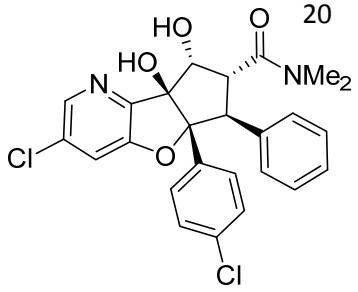
Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 10F)

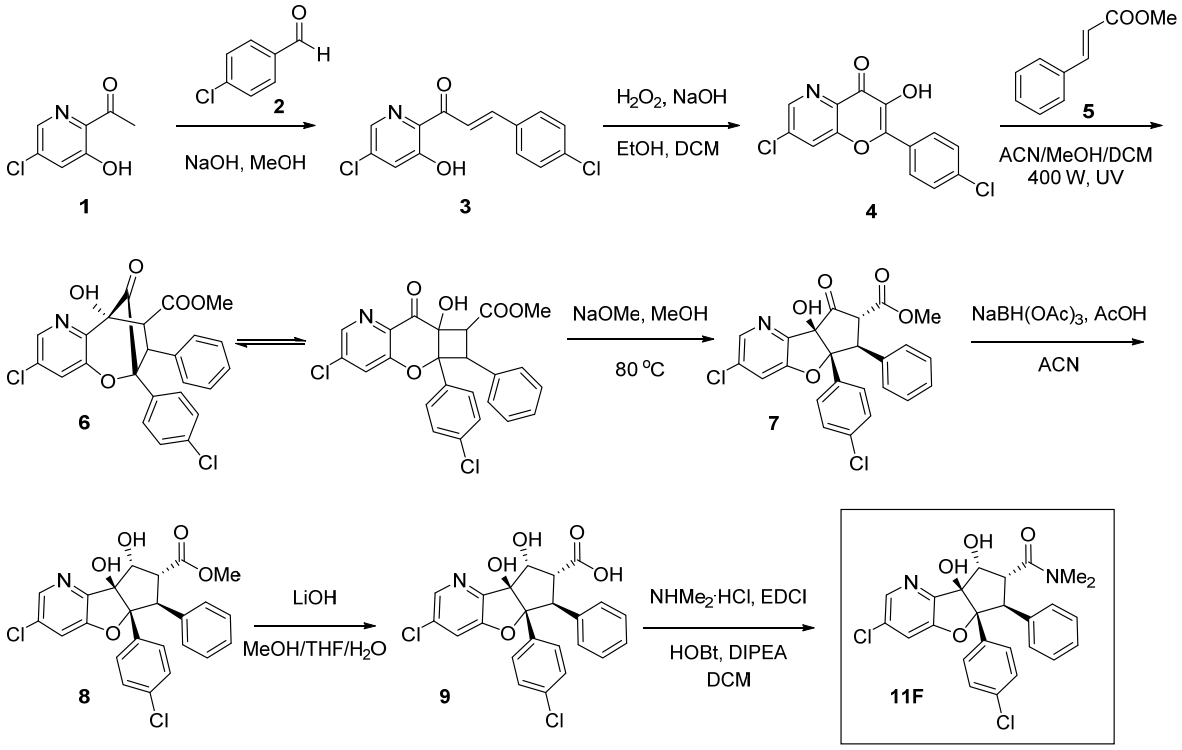
[0246] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (8, 0.25 g, 0.566 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (0.32 g, 1.70 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.23 g, 1.70 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.6 mL, 3.4 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.23 g, 2.83 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-fluorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 10F). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [ID de chiralpak (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 100 mg, 38%; Pico 1 (26 mg); $[\alpha]_D$ + 182.2° (c 0.3, $CHCl_3$); Rt = 5.88 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 469.34$[M+1]^+$;

UPLC: 99.07%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 133 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 10F, 34 mg); $[\alpha]_D$-201.4 ° (c 0.29, $CHCl_3$); Rt = 10.86 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 469.34$[M+1]^+$; UPLC: 99.78%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97-6.82 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 11

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 11F)





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

[0247] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 4.0 g, 23.4 mmol) en metanol (20 mL), se añadió hidróxido de sodio (2.8 g, 70.2 mmol) seguido de la adición de 4-clorobenzaldehído (2, 3.3 g, 23.4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 10 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para

proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.1 g, 89.0%; MS (ESI) m/z 292.15[M-1]$^-$.

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

[0248] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (3, 7.0 g, 23.9 mmol) en etanol (400 mL) y diclorometano (66 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (6.7 g, 167.2 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (37.5 mL, 334.4 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4) como sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.81 g, 38.2%; MS (ESI) m/z 308.04[M+1]$^+$.

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

[0249] Una solución de 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 2.8 g, 9.12 mmol) y cinamato de metilo (5, 14.7 g, 91.2 mmol) en diclorometano (200 mL), se colocó acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 8 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metil3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.1 g, crudo.

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

[0250] El producto crudo rac-metilo 3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6, 3.1 g, 6.6 mmol) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (20 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se diluyó con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7). Rendimiento: 2.35 g, crudo.

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

[0251] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (6.23 g, 29.4 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 2.3 g, 4.9 mmol) en acetonitrilo (60 mL), se añadió ácido acético (3.0 g, 49.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 60% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-

8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.1 g, 25.6%; MS (ESI) m/z 472.15$[M+1]^+$.

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

[0252] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 1.0 g, 2.12 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (3: 2: 1, 18 mL), se añadió hidróxido de litio (0.89 g, 21.2 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7, Ácido 8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g, 56.7%; MS (ESI) m/z 458.14$[M+1]^+$.

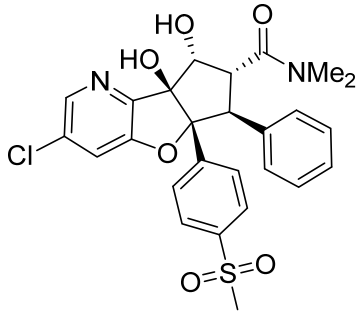
Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 11F)

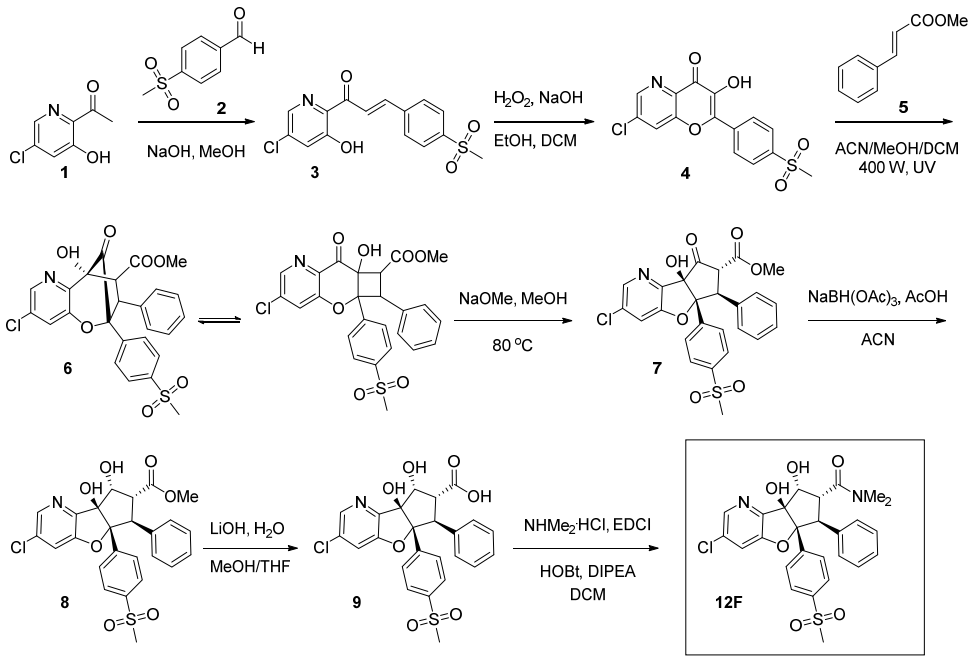
[0253] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9, 0.3 g, 0.65 mmol) en diclorometano (8 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.30 g, 1.95 mmol), hidroxibenzotriazol (0.29 g, 1.95 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.51 g, 3.94 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.27 g, 3.2 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 2-3% de diclorometano en metanol como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 11F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Pico 1 (64 mg), $[\alpha]_D$ + 212.3° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 9.727 min, ee > 99% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.20 (d, J = 2.0 Hz , 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz,

2H), 7.05 (m, 4H) 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.7 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 529.35$[M+1]^+$; UPLC: 99.92%. Pico 2 (Cpd. N° 11F, 68 mg), $[\alpha]^D$- 209.6 ° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 23.133 min, ee > 99% .^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: : 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 529.34$[M+1]^+$; UPLC: 99.83%.

Ejemplo 12

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 12F)





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

[0254] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 4.0 g, 23.4 mmol) en metanol (20 mL), se añadió hidróxido de sodio (2.8 g, 70.2 mmol) seguido de la adición de 4-(metilsulfonil)benzaldehído (2, 4.3 g, 23.4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.3 g, 68.0%; MS (ESI) m/z 338.15$[M+1]^+$.

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

[0255] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona (3, 5.3 g, 15.7 mmol) en etanol (30 mL) y diclorometano (6 mL) a 0 °C, se añadió 10% de hidróxido de sodio acuoso (4.4 g, 110.1 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (11.3 mL, 110.1 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con n-pentano y etanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-pirano[3,2-b]piridina-4-ona (4) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 0.80 g, 15.3%; MS (ESI) m/z 352.13$[M+1]^+$.

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

[0256] Una solución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 1.9 g, 5.4 mmol) y cinamato de metilo (5, 8.8 g, 54.1 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100

mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 8 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metil3-cloro-7a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carboxilato (6) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.5 g, crudo.

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

[0257] El producto crudo rac-metilo 3-cloro-7a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridin-7-carboxilato (6, 2.5 g, 4.8 mmol) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (15 mL) seguido de calentamiento a 80 °C por 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-

(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7). Rendimiento: 1,6 g, crudo.

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

[0258] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (3.96 g, 18.8 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 1.6 g, 3.1 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadió ácido acético (1.87 g, 31.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 2-3% de diclorometano en metanol como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un

sólido marrón. Rendimiento: 0.6 g, 37.5%; MS (ESI) m/z 516.1$[M+1]^+$.

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

[0259] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 0.6 g, 1.16 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2: 1: 1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.27 g, 11.16 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0.45 g, 77.5%; MS (ESI) m/z 502.04$[M+1]^+$.

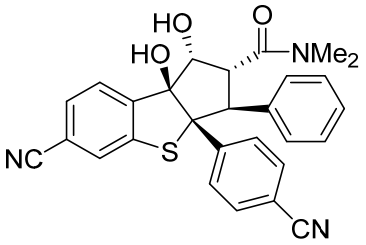
Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 12F)

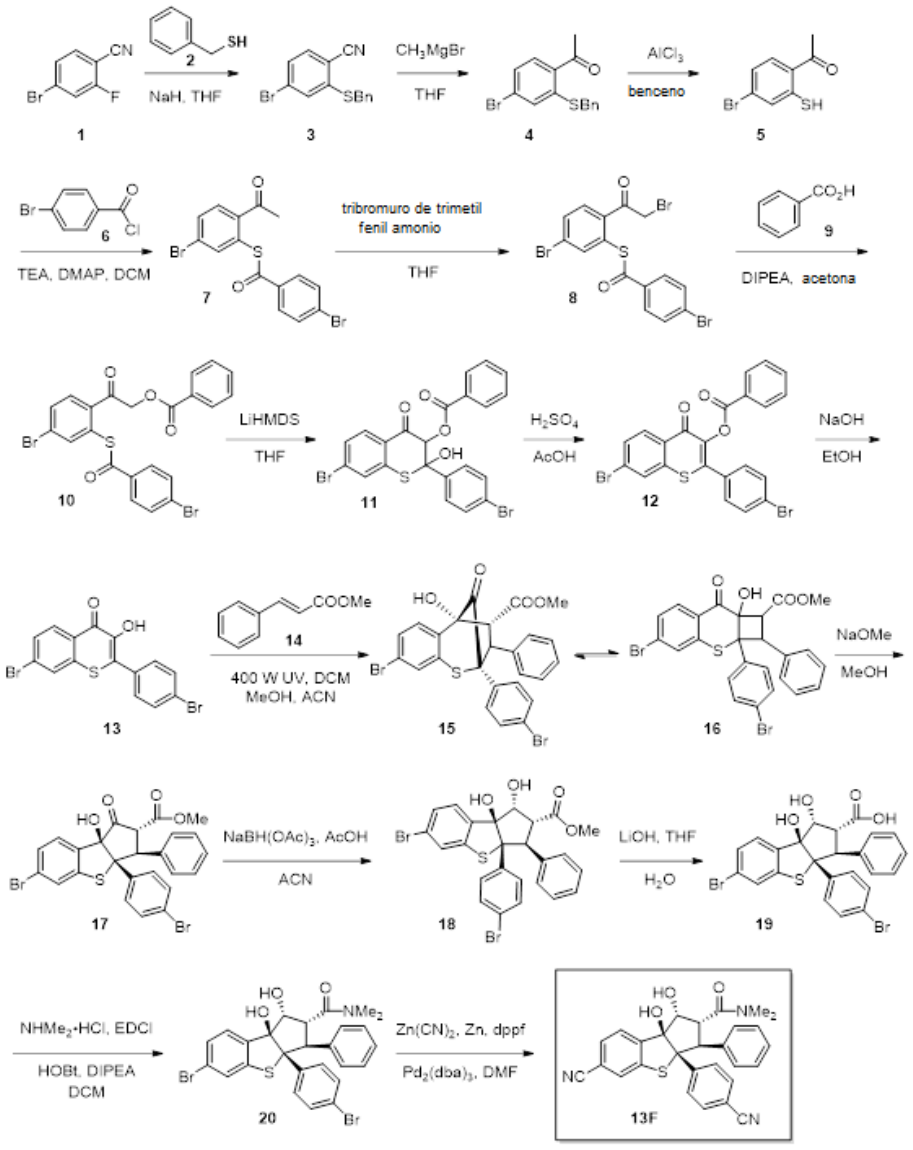
[0260] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9, 0.3 g, 0.59 mmol) en diclorometano (8 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.28 g, 1.79 mmol), hidroxibenzotriazol (0.27 g, 1.79 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.46 g, 3.59 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.24 g, 2.99 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 32 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 2-3% de diclorometano en metanol como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-5a-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 12F) como un sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 0.16 g, (mezcla racémica). Pico 1 (47 mg), $[\alpha]_D$ + 196.1° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 8.089 min, ee > 99% .^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ: 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 6.16 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); MS (ESI) m/z 529.35[M+1]$^+$; UPLC: 99.92%. Pico 2 (Cpd. N° 12F, 44 mg), $[\alpha]_D$-173.2° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 16.147 min, ee > 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 6.18 (bs, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.98 (s, 3H); MS (ESI) m/z 529.34[M+1]$^+$

Ejemplo 13

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (Cpd. N° 13F)





Síntesis de 2-(benciltio)-4-bromobenzonitrilo (3)

[0261] A una suspensión agitada de hidruro de sodio (30.15 g, 753.7 mmol) en tetrahidrofurano (1500 mL), se añadió bencilmercaptano (2, 62.4 g, 502.6 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1, 100.0 g, 502.6 mmol) a la misma temperatura y luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completa, la masa

de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(benciltio)-4-bromobenzonitrilo (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 19.3 g, 62%; MS (ESI) m/z 302.01[M-1]$^-$.

Síntesis de 1-(2-(benciltio)-4-bromofenil)etan-1-ona (4)

[0262] A una solución de 2-(benciltio)-4-bromobenzonitrilo (3, 90.0 g, 297.0 mmol) en tetrahidrofurano (1000 mL), se añadió bromuro de metil magnesio 3 M en éter de dietilo (290.4 mL, 891.0 mmol) gota a gota a -10 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se acidificó con una solución saturada de cloruro de hidrógeno 6 M y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-(benciltio)-4-bromofenil)etan-1-ona (4) como un sólido marrón. Rendimiento: 74.0 g, crudo

Síntesis de 1-(4-bromo-2-mercaptophenil)etan-1-ona (5)

[0263] A una solución de tricloruro de aluminio (74.79 g, 562.50 mmol) en benceno (1200 mL), se añadió 1-(2-(benciltio)-4bromofenil)etan-1-ona (4, 60.0 g, 187.5 mmol) a 0 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción

se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio 1 N a pH ~ 8-9 y luego se lavó con acetato de etilo. A continuación, la capa acuosa se acidificó con una solución de cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~ 5-6 y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-2-mercapofenil)etan-1-ona (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 31.5 g, 73.2%; MS (ESI) m/z 229.09[M-1]-.

Síntesis de S-(2-acetil-5-bromofenil) 4-bromobenzotioato (7)

[0264] A una solución de 1-(4-bromo-2-mercaptopenil)etan-1-ona (5, 21.5 g, 93.4 mmol) en diclorometano (200 mL), se añadió trietilamina (39.2 g, 28.04 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (1.1 g, 9.3 mmol) a 0 °C, seguido de la adición lenta de cloruro de 4-bromobenzoilo (6, 30.7 g, 140.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el sólido que se trituró con pentano para proporcionar S-(2-acetil-5-bromofenil) 4-bromobenzotioato (7) como un sólido marrón. Rendimiento: 27.9 g, 72.4%; MS (ESI) m/z 411.04[M-1]$^-$.

Síntesis de S-(5-bromo-2-(2-bromoacetil)fenil)-4-bromobenzotioato (8)

[0265] A una solución de S-(2-acetil-5-bromofenil) 4-bromobenzotioato (7, 27.0 g, 67.0 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL), se añadió tribromuro de trimetilfenilamonio (33.2 g, 88.0 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar S-(5-bromo-2-(2-bromoacetil)fenil) 4-bromobenzotioato (8) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.5 g, crudo.

Síntesis de 2-(4-bromo-2-((4-bromobenzoil)tio)fenil)-2-oxoetil benzoato (10)

[0266] A una solución de ácido benzoico (9, 2.98 g, 24.48 mmol) en acetona (750 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (3.15 g, 24.48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió S-(5-Bromo-2-(2-bromoacetil)fenil)-4-bromobenzotioato (8, 12.0 g, 24.48 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-bromo-2-((4-bromobenzoil)tio)fenil)-2-oxoetil benzoato (10) como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.0 g, crudo.

Síntesis de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxotiocroman-3-il benzoato (11)

[0267] A una solución de 2-(4-bromo-2-((4-bromobenzoil)tio)fenil)-2-oxoetil benzoato (10, 4.0 g, 7.53 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL), se añadió 1 M litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (22.5 mL, 3.0 mmol) a -78 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxotiocroman-3-il benzoato (11) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.2 g, crudo.

Síntesis de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-4-oxo-4H-tiocromen-3-il benzoato (12)

[0268] A una solución de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxotiocroman-3-il benzoato (11, 3.2 g, 6.2 mmol) en ácido acético (6.4 mL, 2 volúmenes), se añadió ácido sulfúrico (3.2 mL, 1 volumen) gota a gota y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, se añadió hielo picado a la reacción y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-(4-bromofenil)-4-oxo-4H-tiocromen-3-il benzoato (12) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, crudo.

Síntesis de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-tiocromen-4-ona (13)

[0269] A una solución de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-4-oxo-4H-tiocromen-3-il benzoato (12, 3.0 g, 5.8 mmol) en etanol (10 mL), se añadió una solución de hidróxido de sodio 10% (8.9 g, 2.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90 °C. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar 7-bromo-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-tiocromen-4-ona (13) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.8 g, 34%; MS (ESI) m/z 408.98[M-1]-.

Síntesis de rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-8-bromo-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[b]tiepina-4-carboxilato (15/16)

[0270] Una solución de 7-bromo-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-tiocromen-4-ona (13, 0.8 g, 1.95 mmol) y cinamato de metilo (14, 3.16 g, 19.5 mmol) en diclorometano (200 mL), se colocó acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 15 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-8-bromo-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3, 4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[b]tiepina-4-carboxilato (15/16). Rendimiento: 0.6 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-8b-hidroxi-1-oxo-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato (17)

[0271] El producto crudo metil (2S,3S,4S,5R)-8-bromo-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[b]tiepina-4-carboxilato (15, 16, 0.60 g) se suspendió en metanol (6 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (6 mL). La mezcla se calentó luego a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-8b-hidroxi-1-oxo-3.-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato (17). Rendimiento: 450 mg, crudo.

Síntesis de rac-metilo (1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato (18)

[0272] A una solución de rac-metilo (2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-8b-hidroxi-1-oxo-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato (17, 0.45 g, 0.78 mmol) en acetonitrilo (10.0 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.99 g, 4.71 mmol) y ácido acético (0.47 mL, 7.85 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 30-40% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-

tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato (18). Rendimiento: 0.12 g, 26%, MS (ESI) m/z 572.98[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxílico (19)

[0273] A una solución de rac-metilo (1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxilato (18, 0.12 g, 0.2 mmol) en tetrahidrofurano: agua (7: 3, 10 mL), se añadió hidróxido de litio (0.10 g, 4.18 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxílico (19) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.10 g, 86%, MS (ESI) m/z 559.05[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (20)

[0274] A una solución de ácido rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxílico (19,

0.10 g, 0.17 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.133 g), 0.69 mmol), hidroxibenzotriazol (0.095 g, 0.7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.32 mL, 1.8 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.10 g, 1.16 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (25 mL) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (20) como un sólido blanco. Rendimiento: 80.0 mg, 77%, MS (ESI) m/z 588.10$[M+1]^+$.

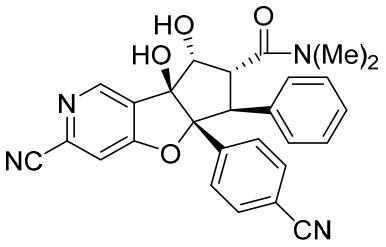
Síntesis de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (Cpd. N° 13F)

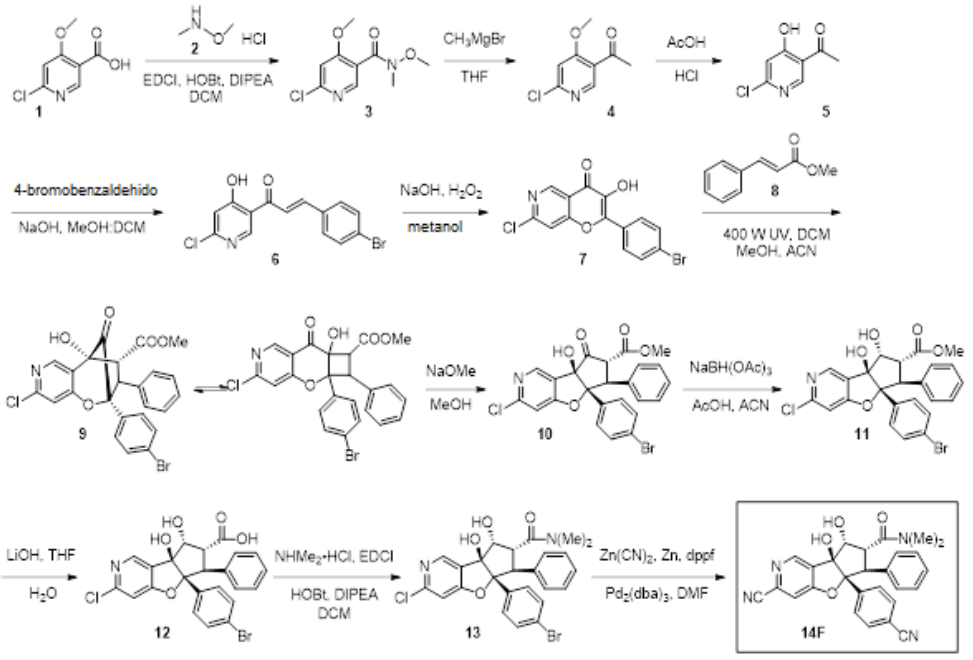
[0275] A una mezcla de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-bromo-3a-(4-bromofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (20,

0.07 g, 0.11 mmol) en dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (0.083 g, 0,71 mmol) y polvo de zinc (0.011 g, 0.017 mmol) y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.002 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.032 g, 0.003 mmol) a la reacción anterior y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos, seguido de calentamiento de la reacción a 140 °C por 3H. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se trató con agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró y se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo al 40% en hexanos como eluyente para dar rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-ciano-3a-(4-cianofenil)-1,8b-dihidroxi-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofeno-2-carboxamida (Cpd. N° 13F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.018 mg, 31%. MS (ESI) m/z 482.38$[M+1]^+$; UPLC 95.7%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-7.06 (m, 3H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.91 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 8,3, 6.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Ejemplo 14

Rac (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 14F)





Síntesis de 6-cloro-N, 4-dimetoxi-N-metilnicotinamida (3)

[0276] A una solución de ácido 6-cloro-4-metoxinicotínico (1, 25.0 g, 133.6 mmol) en diclorometano (300 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38.44 g, 200.5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30.40 g, 200.4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (69.8 mL, 400.8 mmol) a 0 °C

y se agitó la mezcla durante 5 min. A continuación, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2, 19.56 g, 200.53 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se recristalizó en etanol para proporcionar 6-cloro-N, 4-dimetoxi-N-metilnicotinamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 19.3 g, 62%; MS (ESI) m/z 231.17$[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (4)

[0277] A una solución de 6-cloro-N, 4-dimetoxi-N-metilnicotinamida (3, 17.0 g, 73.9 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (26.43 mL, 221.7 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a 0 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la terminación, la masa de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.0 g, 87%; MS (ESI) m/z 186.17$[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)etan-1-ona (5)

[0278] A una solución de 1-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (4, 10.0 g, 54.0 mmol) en ácido acético (30.0 mL), se añadió cloruro de hidrógeno 6 M (60.0 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, se enfrió a 0 °C y se alcalinizó con una solución de NaOH al 10% a pH ~ 9-10 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para recuperar el material de partida. La capa acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)etan-1-ona (5) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.3 g, 68.4%; MS (ESI) m/z 170.08$[M-1]^-$.

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

[0279] A una solución de 1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)etan-1-ona (5, 5.5 g, 32.0 mmol) en metanol: diclorometano (50:20 mL), se añadió hidróxido de sodio (3.84 g, 96.0 mmol) seguido por la adición de 4-bromobenzaldehído (6.5 g, 35.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-

hidroxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.5 g, 95%; MS (ESI) m/z 338.08[M+1]$^{+}$.

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

[0280] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (6, 10.0 g, 29.0 mmol) en metanol (150 mL), se añadió hidróxido de sodio al 10% (36 mL, 88.0 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (6,57 mL, 58.0 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.1 g, 30%; MS (ESI) m/z 350.08[M-1]$^{-}$.

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

[0281] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7, 3.1 g, 8.5 mmol) y cinamato de metilo (8, 13,82 g, 85.0 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24

h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (9). Rendimiento: 3.1 g, crudo.

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

[0282] El producto crudo rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (9, 3.1 g) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 20 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida, se diluyó la mezcla con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (10). Rendimiento: 2.2 g, crudo.

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

[0283] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (5.2 g, 24.0 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (10, 2.1 g) en acetonitrilo (50 mL), se añadió ácido acético (2.4 mL, 40.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (11) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.21 g, 57.6%; MS (ESI) m/z 516.22$[M+1]^+$.

Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (12)

[0284] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (11, 1.2 g, 2.3 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3: 1, 15 mL), se añadió hidróxido de litio (0.55 g, 23.0 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1M a pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (12) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1.05 g, 90%; MS (ESI) m/z 502.06$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (13)

[0285] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (12, 0.7 g, 13.9 mmol) en diclorometano (50 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (0.8 g, 4.17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.63 g, 4.17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.43 mL, 8.3 mmol) a 0 °C y se agitó la

mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.56 g, 6.9 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (13) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.52 g, 71%; MS (ESI) m/z 523.21$[M+1]^+$.

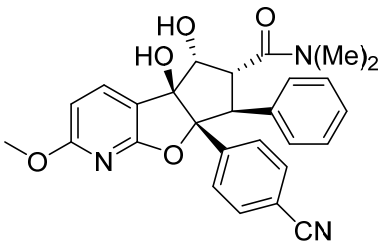
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 14F)

[0286] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (13, 0.5 g, 0.94 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.66 g, 5.6 mmol) y zinc (0.007 g, 0,11 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1’-

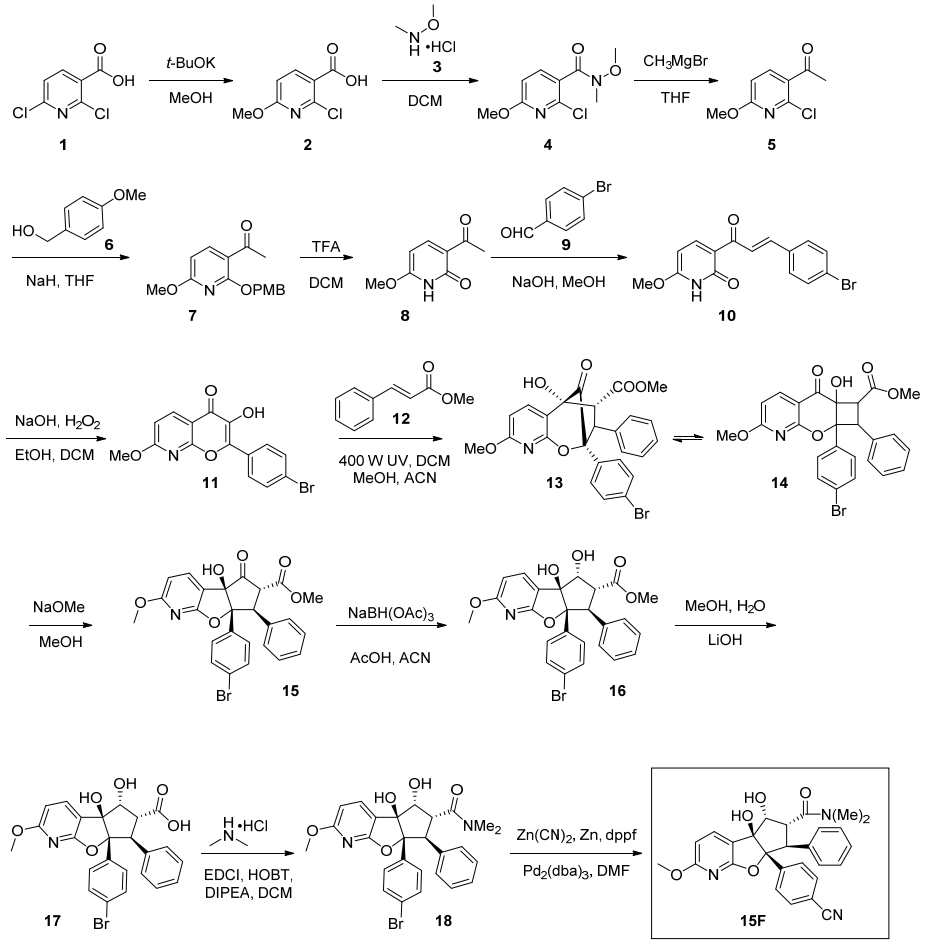
bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.018 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.026 g, 0.028 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-ciano-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 14F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.15 g, 34%; MS (ESI) m/z 467.20[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 15

Rac (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 15F)



5



Síntesis de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (2)

[0287] A una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (1, 20.0 g, 105.2 mmol) en metanol (250 mL) en atmósfera de nitrógeno,

se añadió terc-butóxido de potasio (35.0 g, 316.0 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 24 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se trató con cloruro de hidrógeno 6M. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 20.0 g, crudo; MS (ESI) m/z 188.06$[M+1]^+$.

Síntesis de 2-cloro-N, 6-dimetoxi-N-metilnicotinamida (4)

[0288] A una solución de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (2, 20.0 g, 107.52 mmol) en diclorometano (400 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (30.6 g, 161.0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (21.6 g, 161.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (46.6 mL, 322.5 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3, 12.4 g, 129.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-N, 6-dimetoxi-N-metilnicotinamida (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 18.0 g, 58.3%; MS (ESI) m/z 231.15$[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (5)

[0289] A una solución de 2-cloro-N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida (4, 18.0 g, 78.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 mL), se añadió bromuro de metil magnesio 3 M en dietiléter (52.0 mL, 156.5 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a 0 °C. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la terminación, la masa de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 14.0 g, crudo; MS (ESI) m/z 186.14$[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(6-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)etan-1-ona (7)

[0290] A una solución de 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (5, 14.0 g, 75.6 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) bajo nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (4.5 g , 113.4 mol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió alcohol 4-metoxibencílico (6, 11.0 mL, 75.6 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua (200 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de

sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(6-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)etan-1-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.5 g, 48.3%; MS (ESI) m/z 288.23$[M+1]^+$.

Síntesis de 3-acetil-6-metoxipiridin-2(1H)-ona (8)

[0291] A una solución fría de 1-(6-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)etan-1-ona (7, 10.5 g, 36.6 mmol) en diclorometano (100 mL), se añadió ácido trifluoroacético (2.0 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-acetil-6-metoxipiridin-2(1H)-ona (8) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g, crudo; MS (ESI) m/z 168.17$[M+1]^+$.

Síntesis de (E)-3-(3-(4-bromofenil)acriloil)-6-metoxipiridin-2(1H)-ona (10)

[0292] A una solución de 3-acetil-6-metoxipiridin-2(1H)-ona (8, 4.5 g, 26.4 mmol) en metanol (30.0 mL), se añadió hidróxido

de sodio (3.17 g, 79.4 mmol) y 4-bromobenzaldehído (9, 5.3 g, 29.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(3-(4-bromofenil)acriloil)-6-metoxipiridin-2(1H)-ona (10) como un sólido amarillo. Rendimiento: 8.5 g, crudo; MS (ESI) m/z 332.11[M-1]$^-$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4H-pirano[2,3-b]piridin-4-ona (11)

[0293] A una solución (E)-3-(3-(4-bromofenil)acriloil)-6-metoxipiridin-2(1H)-ona (10, 6 g, 17.8 mmol) en etanol/diclorometano (1: 1, 200 mL), se añadió hidróxido de sodio (10%, 50 mL, 124.6 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 30% (14.1 mL, 124.6 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h (se observó una exotermia excesiva, por lo que se debe tener precaución). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 8 usando ácido clorhídrico 6M. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el sólido se filtró. El sólido se suspendió en etanol y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6 M (pH ~ 6) a 0 °C. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4H-pirano[2,3-b]piridin-4-

ona (11) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.2 g, 41%; MS (ESI) m/z 348.16$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (2S,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-8-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanoxepino[2,3-b]piridina-4-carboxilato (13/14)

[0294] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-7-metoxi-4H-pirano[2,3-b]piridin-4-ona (11, 3.0 g, 8.6 mmol) y cinamato de metilo (12, 1.4 g, 86.4 mmol) en diclorometano (200 mL), se colocó acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combi-flash (12 g, RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2S,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-8-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-b]piridin-4-carboxilato (13/14) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.3 g, crudo. MS (ESI) m/z 508.33$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-2-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato (15)

[0295] El producto crudo rac-metilo (2S,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-8-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-

tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-b]piridina-4-carboxilato (13/14, 1.3 g) se suspendió en metanol (13.0 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 13.0 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-2-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (15) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.1 g, crudo; MS (ESI) m/z 508.33$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato (16)

[0296] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-2-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (15, 1.0 g, 2.1 mmol) en acetonitrilo (20.0 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2.7 g, 12.9 mmol) y ácido acético (1.23 mL, 22.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2.-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (16) como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 12%; MS (ESI) m/z 512.32$[M+1]^+$.

Síntesis de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxílico (17)

[0297] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (16, 110 mg, 0.21 mmol) en metanol y agua (2: 1, 6.0 mL), se añadió hidróxido de litio (20.0 mg, 0.86 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxílico (17) como un sólido marrón. Rendimiento: 100 mg, 93%; MS (ESI) m/z 496.16$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxamida (18)

[0298] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridina-6-carboxílico (17, 100 mg, 0.20 mmol) en diclorometano (10.0 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (96.0 mg, 0.50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (76.0 mg, 0.50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.213 mL, 1.2 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (81.0 mg, 1.0 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-

carboxamida (18) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 40.0 mg, 37.9%; MS (ESI) m/z 525.28[M+1]$^+$.

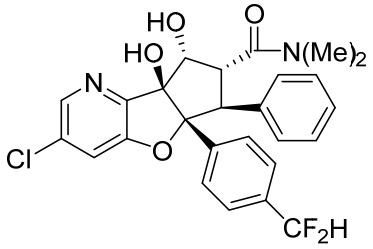
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 15F)

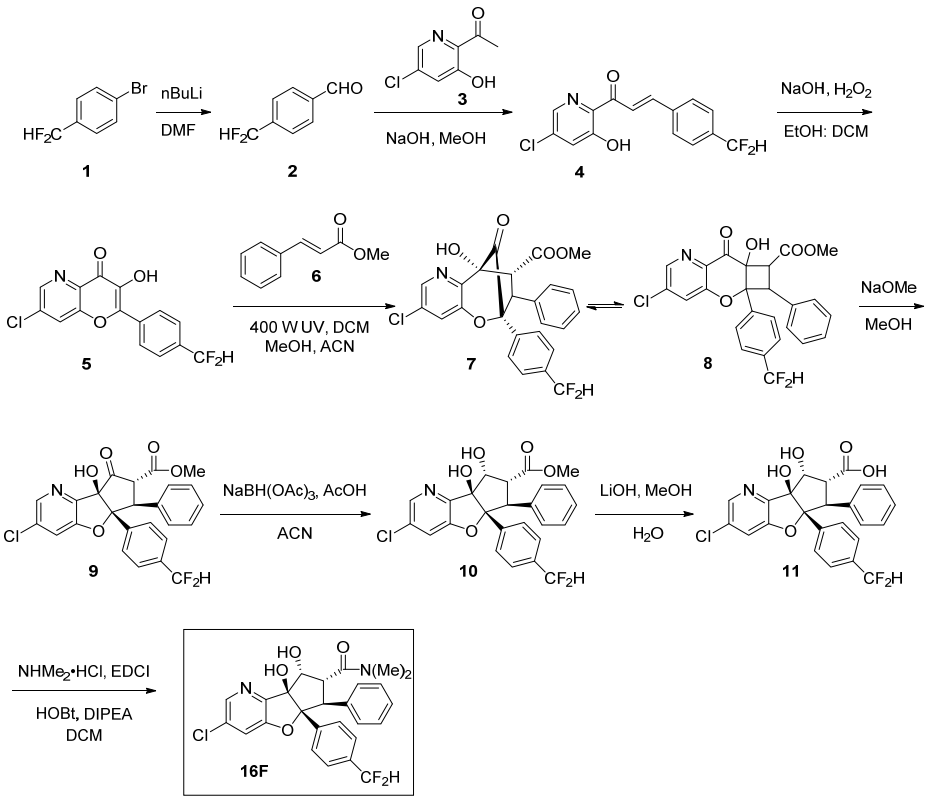
[0299] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxamida (18, 40.0 mg, 0.076 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (18.0 mg, 0.152 mmol) y zinc (25.0 mg, 0.38 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4.0 mg, 0.015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (7.1 mg, 0.015 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 6 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se concentraron a presión

reducida para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-2-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-b]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 15F) como sólido blanco. Rendimiento: 8.0 mg, 23%; MS (ESI) m/z 472.44$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.12 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.1Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

Ejemplo 16

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 16F)





Síntesis de 4-(difluorometil)benzaldehído (2)

[0300] A una solución de 1-bromo-4-(difluorometil) benceno (1, 20.0 g, 96.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 mL), se añadió n-butil litio en hexano (2.5 M, 38.6 mL, 96.6 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a-78 °C. La masa de reacción se agitó durante 1 h a -78°C y se añadió N,N-dimetilformamida (35.3 mL, 579.6 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se llevó a 0 °C y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo al

2% en hexanos como eluyente. La fracción deseada se concentró por debajo de 30 °C a presión reducida para proporcionar 4-(difluorometil)benzaldehído (2) en forma de un líquido amarillo pálido (se usó un compuesto recién preparado, altamente inestable). Rendimiento: 9.0 g, 59.7%; MS (ESI) m/z: ionización deficiente.

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

[0301] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (3, 10.4 g, 60.8 mmol) en metanol (50 mL), se añadió hidróxido de sodio (7.3 g, 182.4 mmol) y 4-(difluorometil)benzaldehído (2, 9.5 g, 60.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 20.0 g, crudo; MS (ESI) m/z 308.3$[M-1]^-$.

Síntesis de 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (5)

[0302] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (4, 20.0 g, 64.7 mmol) en etanol: diclorometano (150 mL), se añadió hidróxido

de sodio al 10% (129 mL, 323.6 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (26.5 mL, 226.4 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. Los solventes se separaron por destilación y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona. (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.0 g, 13%; MS (ESI) m/z 322.17$[M-1]^-$.

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

[0303] Una solución de 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (5, 3.0 g, 8.5 mmol) y cinamato de metilo (6, 13.82 g, 85.0 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo

(6S,7S,8S,9R)-3-cloro-6-(4-(difluorometil)fenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (7/8) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, crudo.

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

[0304] El producto crudo metilo (6S,7S,8S,9R)-3-cloro-6-(4-(difluorometil)fenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (7.8, 3.0 g) se suspendió en metanol (30 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 25 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se diluyó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9) como un sólido marrón. Rendimiento: 2.5 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (10)

[0305] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (5.2 g, 24.0 mmol), metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (9, 2.5 g) en acetonitrilo (50 mL), se añadió ácido acético (2.4 mL, 40.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, RediSep) usando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1.0 g, 33%; MS (ESI) m/z 486.29$[M-1]^-$.

Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11)

[0306] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (10, 1.2 g, 2.3 mmol) en metanol y agua (3: 1, 16 mL), se añadió hidróxido de litio (0.55 g, 23.0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11) en forma de un sólido de color amarillo apagado. Rendimiento: 1.05 g, 93%; MS (ESI) m/z 472.2 $[M-1]^-$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 16F)

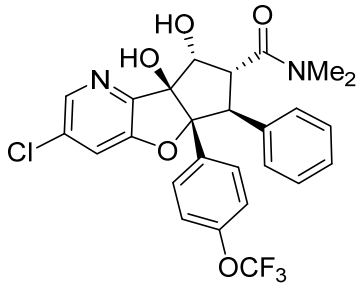
[0307] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (11, 0.6 g, 13,9 mmol) en diclorometano (50 mL),

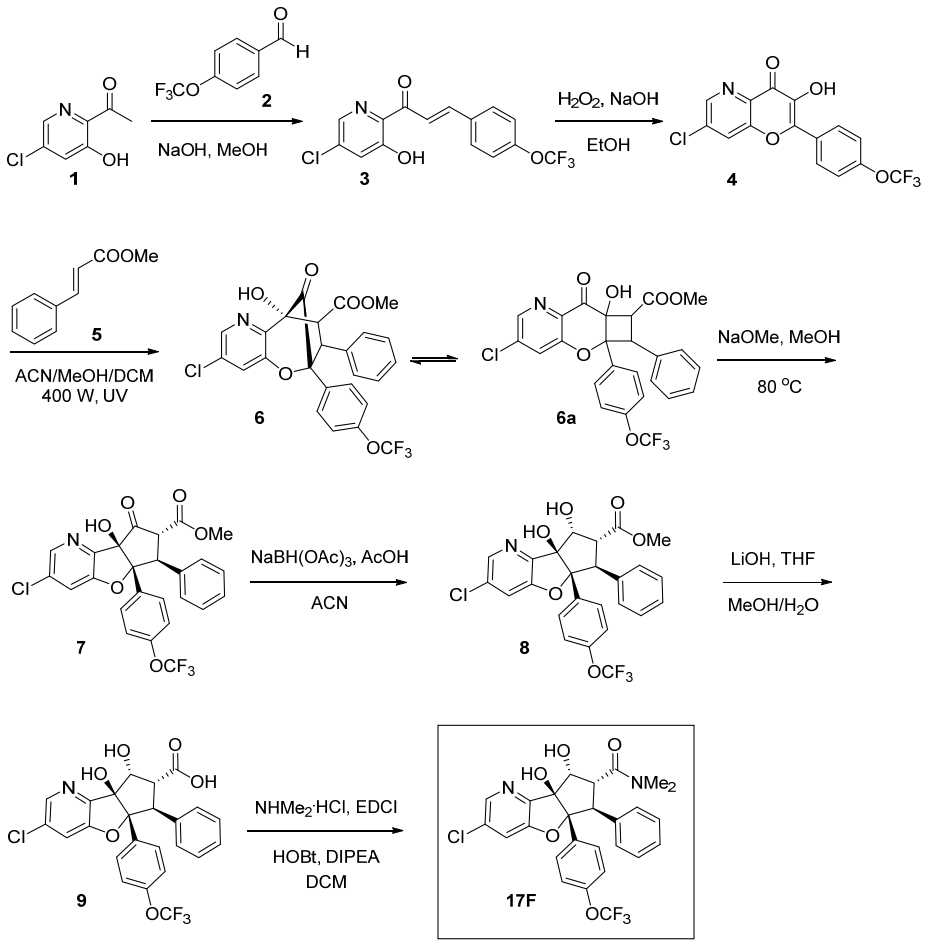
se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.72 g, 3.7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.513 g, 6.33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.34 mL, 7.59 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.514 g, 6.33 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetilo.-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 16F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [ID de chiralpak (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 400 mg, 63.5%; Pico 1 (116 mg), $[\alpha]_D$ + 218.2° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 8.37 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 501.40$[M+1]^+$; UPLC: 99.38%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 4H) 7.03-6.91 (m, 5H), 6.85 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.6 Hz,

1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); Pico 2 (Cpd. N° 16F, 129 mg), $[\alpha]_D$-190° (c 0.28, $CHCl_3$), Rt = 18.28 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 501.40$[M+1]^+$; UPLC: 99.29%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 16.8 Hz, 8.4 Hz, 4H), 7.03-6.91 (m, 5H), 6.85 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

Ejemplo 17

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 17F)





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

[0308] A una solución de 1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 7.0 g, 40.7 mmol) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (2, 7.75 g, 40.7 mmol) en metanol (35 mL), se añadió hidróxido de sodio (4.89 g, 122.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-

(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 7.1 g, 50.0%; MS (ESI) m/z 342.18[M-1]$^-$.

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

[0309] A una solución de (E)-1-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (3, 5.0 g, 14.5 mmol) en etanol (50 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (4.01 g, 101.5 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (11.15 mL, 101.5 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol, pentano y se secó a vacío para proporcionar 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.8 g, 51%; MS (ESI) m/z 356.14[M+1]$^+$.

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

[0310] Una solución de 7-cloro-3-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 2.8 g, 7.8 mmol) y cinamato de metilo (5, 12.69 g, 7.8 mmol) en

diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 24 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (6/6a) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, crudo.

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

[0311] El producto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-3-cloro-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (6/6a, 3.0 g, 5.7 mmol) se suspendió en metanol (60 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (12,4 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre

sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.0 g, crudo.

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

[0312] Una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 3.0 g, 5.7 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se enfrió a 0 °C, a esta solución se añadió ácido acético (3,46 g, 57.7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (7.3 g, 34.6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 2-3% en metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-

8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g, 20.0%; MS (ESI) m/z 522.2[M+1]$^+$.

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

[0313] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 0.6 g, 1.15 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2: 1: 1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.27 g, 11.5 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró y enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH ~ 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0.45 g, 77%; MS (ESI) m/z 506.19[M-1]$^-$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-

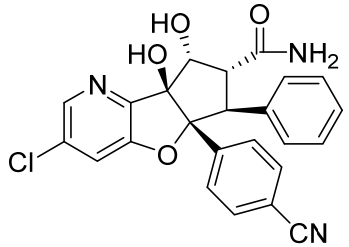
tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 17F)

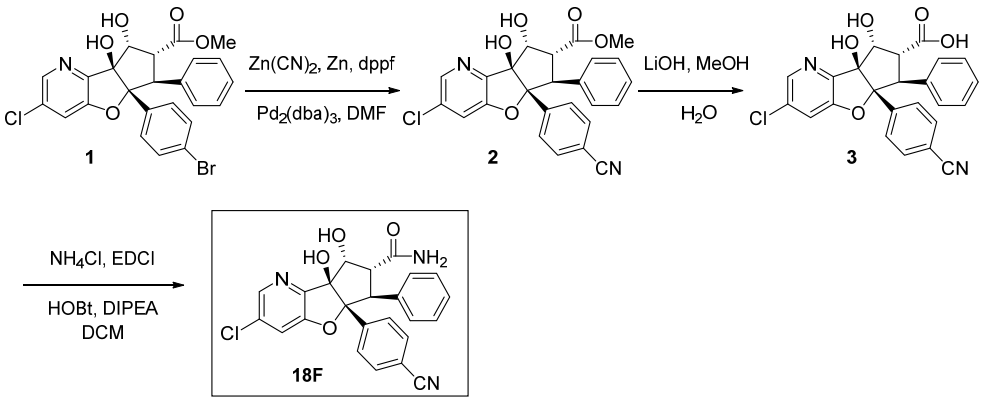
[0314] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9, 0.3 g, 0.59 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.275 g, 1.77 mmol), hidroxibenzotriazol (0.271 g, 1.77 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.58 mL, 3.54 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.241 g, 2.95 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 17F) como un sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 0, 15 g (mezcla

racémica). Pico 1 (79 mg), $[\alpha]_D$ + 211° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 5.982 min, ee > 99%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H) 6.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 535.36$[M+1]^+$; UPLC: 98.9%. Pico 2 (Cpd. N° 17F, 67 mg), $[\alpha]_D$- 217.4° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 12.093 min, ee > 99%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H) 6.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 535.39[M+1]+; UPLC: 99.57%.

Ejemplo 18

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 18F)





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

[0315] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 0.45 g, 0.87 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), se añadió cianuro de zinc (0.113 g, 0.96 mmol) y zinc (0.28 g, 0.43 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 min. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.017 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.023 g, 0.026 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 3 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 70% de

acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.31 g, 77.5%; MS (ESI) m/z 463.15$[M+1]^+$.

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

[0316] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2, 0.3 g, 0.649 mmol) en metanol y agua (3: 1, 10 mL), se añadió hidróxido de litio (0.077 g, 3.246 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido cítrico al 5% a pH ~ 6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.21 g, 72.4%; MS (ESI) m/z 449.0$[M+1]^+$.

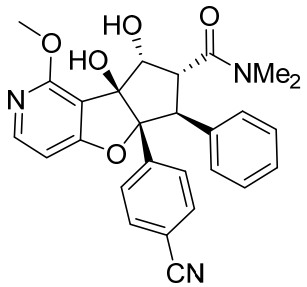
Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 18F)

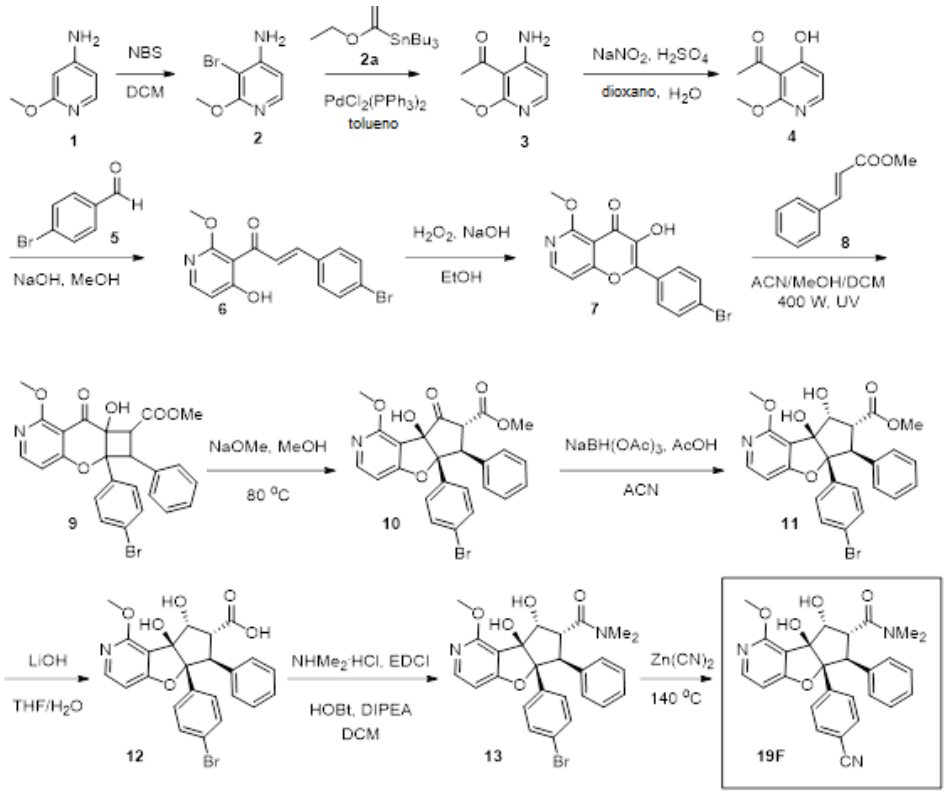
[0317] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (3, 0.18 g, 0.401 mmol) en diclorometano (5 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (0.16 g, 0.803 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.108 g, 0.803 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.20 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió cloruro de amonio (0.21 g, 4.01 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 18F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.14 g, 78.2%;

MS (ESI) m/z 448.12[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 140 mg, 78%; Pico 1 (Cpd. N° 18F, 5 mg); $[\alpha]_D$-184.2° (c 0.27, DMSO); Rt = 6.41 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 448.38[M+1]$^+$; UPLC 97.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.96 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 14.0, 4.1 Hz, 1H). 2 (7 mg); [α]D + 128,8 ° (c 0,26, DMSO); Rt = 11.06 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 448.37[M+1]+; UPLC 99.2%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.57 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 13.8, 4.2 Hz, 1H).

Ejemplo 19

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 19F)





Síntesis de 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (2)

[0318] A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (1, 20.0 g, 161.2 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0 °C, se añadió N-bromo succinimida (26.6 g, 161.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (100 mL) y la masa de reacción se extrajo con diclorometano (300 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituró con n-pentano y éter dietílico para proporcionar 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 30.0 g, 92%; MS (ESI) m/z 203.09[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(4-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (3)

[0319] A una solución de 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (2, 25.0 g, 123.7 mmol) en tolueno (250 mL), se añadió tributil(1-etoxivinil)estañado (2a, 67.01 g, 185.0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (8.6 g, 12.3 mmol) a la reacción, se continuó desgasificando durante 5 minutos y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se trató con ácido clorhídrico 1 N (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se alcalinizó luego con una solución de bicarbonato sódico hasta pH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(4-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (3) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 10.0 g, 65%; MS (ESI) m/z 167.16$[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (4)

[0320] A una solución de 1-(4-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (3, 10.0 g, 59.8 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) a 0 °C , se añadió una solución de ácido sulfúrico 50% acuoso (117.3 g, 1196.9 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio en agua (16.5 g, 239.5 mmol) a 0 °C y se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con una solución de hidróxido de sodio al 10% a pH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.7 g, 37.2%; MS (ESI) m/z: sin ionización

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (6)

[0321] A una solución de 1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (4, 3.7 g, 22.1 mmol) en metanol (40 mL), se añadió hidróxido de sodio (2.6 g, 66.3 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (5, 4.0 g, 22.1 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de

completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con agua (20 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g, 68.0%; MS (ESI) m/z 334.10[M+1]$^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7)

[0322] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (6, 6.0 g, 18.0 mmol) en etanol (60 mL) y diclorometano (10 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio 10% acuoso (50 mL, 126.6 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno 30% acuoso (4.2 mL, 126.6 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con n-pentano y etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.0 g, 32.2%; MS (ESI) m/z 348.07[M+1]$^+$.

Síntesis de metil 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-c]piridina-7-carboxilato (9)

[0323] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (7, 2.0 g, 5.7 mmol) y cinamato de metilo (8, 9.34 g, 50.7 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 8 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar metil 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-c]piridin-7-carboxilato (9) como masa adhesiva amarilla. Rendimiento: 1.7 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (10)

[0324] El producto crudo metilo 5a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-c]piridin-7-carboxilato (9, 1.7 g, 3.3 mmol) se suspendió en metanol (20 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (15 mL). La reacción se

calentó a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (10). Rendimiento: 1,6 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (11)

[0325] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (3.99 g, 18.8 mmol), rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (10, 1.6 g, 3.1 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadió ácido acético (1.77 g, 31.5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante purificación por HPLC preparativa y se liofilizó para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-

bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (11) como un sólido amarillento. Rendimiento: 0.03 g, 2.0%; MS (ESI) m/z 512.1[M+1]+.

Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (12)

[0326] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (11, 0.03 g, 0.06 mmol) en tetrahidrofurano y agua (3: 1, 4 mL), se añadió hidróxido de litio (0.015 g, 0.06 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (12) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.02 g, 69.3%; MS (ESI) m/z 498.24$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (13)

[0327] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (12, 0.02 g, 0.04 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.019 g, 0.12 mmol), hidroxibenzotriazol (0.018 g, 0.12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.04 g, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.016 g, 0.20 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano al 2-3% en metanol. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (13) como masa adhesiva amarilla. Rendimiento: 0.02 g, 95%; MS (ESI) m/z 525.15$[M+1]^+$;

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-

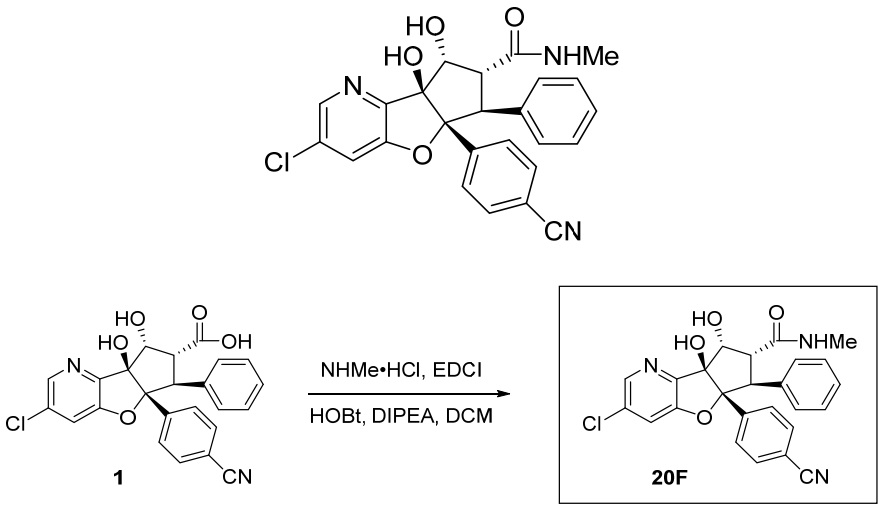
6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 19F)

[0328] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (13, 0.02 g, 0.04 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.026 g, 0.22 mmol) y zinc (0.001 g, 0.004 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.5 mg, 0.0001 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.0 mg, 0.0001 mmol) a la reacción, se continuó la desgasificación durante 5 minutos y se calentó la mezcla de reacción a 140 °C. por 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 19F) como un sólido blanco. Rendimiento: 3.5 mg, 20%; MS (ESI) m/z 472.44$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (t, J =

7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 20

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 20F)



Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida Cpd. N° 20F)

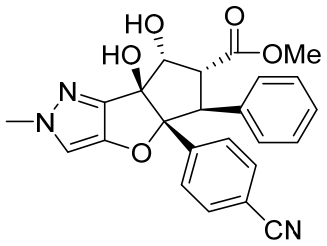
[0329] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (1, 0.13 g, 0.29 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de

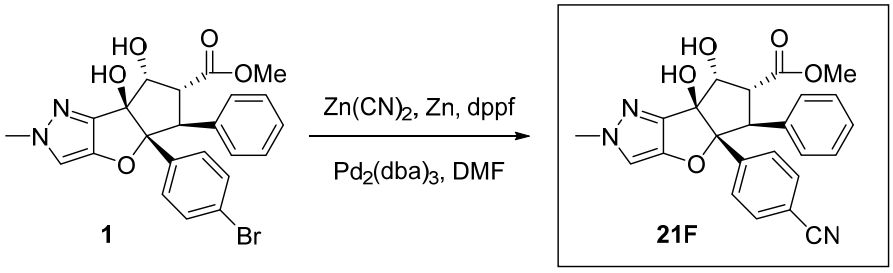
dimetilaminopropil)carbodiimida (0.13 g, 0.87 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.12 g, 0.87 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.9 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de metilamina (0.097 g, 1.45 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi.-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (rac-Cpd. N° 20F) como sólido marrón. Rendimiento: 120 mg, 90%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 x 250) mm]. Pico 1 (22 mg); $[\alpha]_D$ + 51.4 ° (c 0.14, $CHCl_3$); Rt = 5.66 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 462.41$[M+1]^+$; UPLC: 99.09%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (q, J = 4.3Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 5.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 4.5 Hz, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 20F, 18 mg); $[\alpha]_D$-178° (c 0.13, $CHCl_3$); Rt = 7.24 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 462.42$[M+1]^+$; UPLC: 99.61%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (q, J = 4.3Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 5.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

Ejemplo 21

Rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (Cpd. N° 21F)





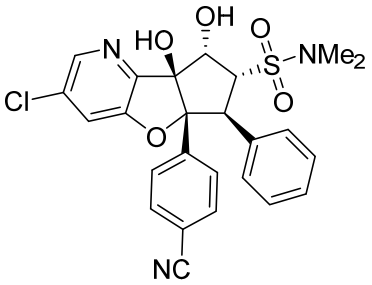
Síntesis de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (Cpd. N° 21F)

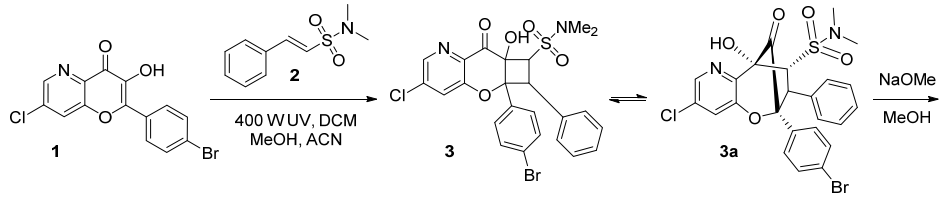
[0330] A una solución de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (1, 0.018 g, 0.037 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.026 g), 0.22 mmol) y zinc (0.001 g, 0.004 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.0007 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.002 g, 0.0009 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 21F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.004 g, 25%; (mezcla racémica).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H),

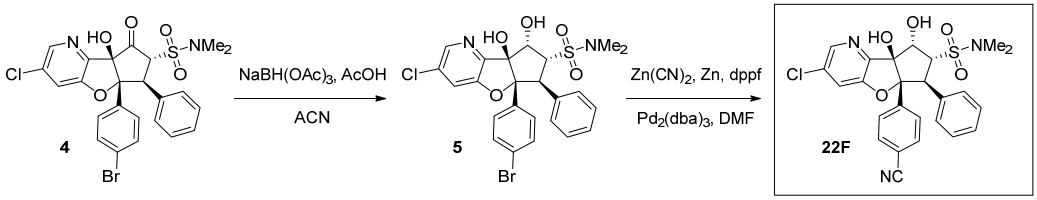
5.77 (s, 1H), 5.71 (bs, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); MS (ESI) m/z 432.4[M+1]$^+$.

Ejemplo 22

Rac (5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 22F)







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

[0331] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (1, 1.5 g, 4.27 mmol) y (E)-N,N-dimetil-2-fenileteno-1-sulfonamida (2, 4.50 g, 21.4 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100

mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 3 días bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (3/3a) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.7 g, crudo.

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

[0332] El producto crudo rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (3, 0.7 g) se suspendió en metanol (20 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 10 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la reacción se trató con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetilo.-8-oxo-6-fenil-

5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (4) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.35 g, crudo

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

[0333] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1.27 g, 3.73 mmol) y rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (4, 0.35 g, 0.622 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadió ácido acético (4.0 mL, 6.22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente. El compuesto obtenido se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (5) como un

sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.04 g, 10%. MS (ESI) m/z 565.06$[M+1]^+$.

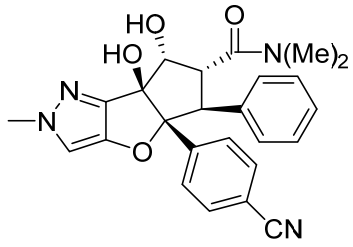
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 22F)

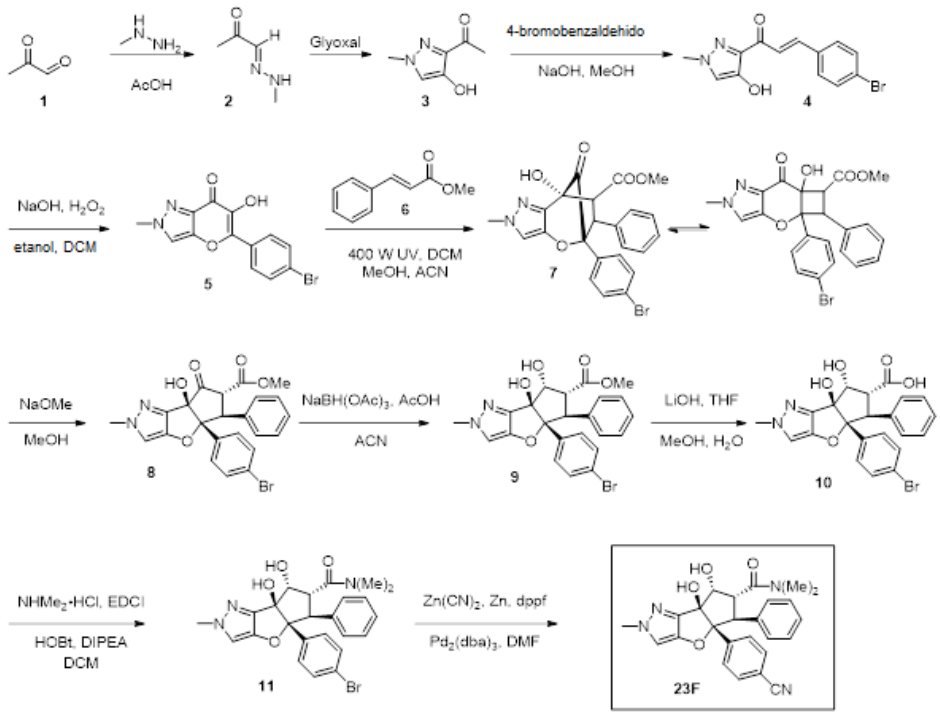
[0334] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (0.03 g, 0.053 mmol) en N,N-dimetilformamida, se añadió cianuro de zinc (0.005 g, 0.063 mmol) y zinc (0.001 g, 0.0053 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 min. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.001 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.002 g, 0.002 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 10% de metanol en diclorometano como eluyente. Finalmente, el compuesto se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 22F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.002 g, 7.3%; MS (ESI) m/z 512.45[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 14.6 Hz, 8.9 Hz, 4 H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 5.97 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.6, Hz, 1H), 2.46 (s, 6H) .

Ejemplo 23

(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 23F)





Síntesis de (E)-1-(2-metilhidrazono) propan-2-ona (2)

[0335] A una solución de 2-oxopropanal (1, 56.0 g, 777.3 mmol, solución acuosa al 35%) en ácido acético (100 mL), se añadió metilhidrazina (36.0 g, 777.3 mmol, solución acuosa al 80%) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar (E)-1-(2-metilhidrazono)

propan-2-ona (2) como un sólido marrón. Rendimiento: 13.0 g, 16.8%; MS (ESI) m/z 101.02[M+1]$^+$.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (3)

[0336] A glioxal (38.0 mL, 260.0 mmol, solución acuosa al 40%), se añadió (E)-1-(2-metilhidrazono) propan-2-ona (2, 13.0 g, 130.0 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (3) como un sólido marrón. Rendimiento: 12.0 g, 65.9%; MS (ESI) m/z 141.04[M+1]$^+$.

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (4)

[0337] A una solución de 1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (3, 12.0 g, 85.7 mmol) en metanol (70 mL), se añadió hidróxido de sodio (10.28 g, 257.1 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (15.77 g, 85.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 24.5 g, 98%; MS (ESI) m/z 307[M+1]$^+$.

Síntesis de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-metilpirano[3,2-c]pirazol-7 (2H)-ona (5)

[0338] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (4, 24.0 g, 78.4 mmol) en etanol (240 mL) y diclorometano (100 mL), se añadió solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (219 mL, 549.0 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (62.57 mL, 549.0 mmol, 30%) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-metilpirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (5) como un sólido marrón. Rendimiento: 11.1 g, 44.4%; MS (ESI) m/z 319.09[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-metil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (7)

[0339] Una solución de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-metilpirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (5, 11.0 g, 34.3 mmol) y

cinamato de metilo (6, 55.6 g, 34.3 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 8 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-metil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (7). Rendimiento: 18.1 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4aR, 5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-metil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (8)

[0340] El producto crudo rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-metil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (7, 18.0 g) se suspendió en metanol (100 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 90 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida, se diluyó la mezcla con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4aR,

5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-metil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (8). Rendimiento: 14.0 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (9)

[0341] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (18.4 g, 87.1 mmol), rac-metilo (4aR, 5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-metil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (8, 7.0 g) en acetonitrilo (100 mL), se añadió ácido acético (9 mL, 145.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 80% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (9) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.4 g, 20.0%; MS (ESI) m/z 485.06$[M+1]^+$.

Síntesis de ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (10)

[0342] A una solución de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5, 6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (9, 1.3 g, 2.68 mmol) en metanol: tetrahidrofurano: agua (3: 2: 1, 18 mL) , se añadió hidróxido de litio (1.12 g, 23.0 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-metil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (10) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.21 g, 95.4%; MS (ESI) m/z 471.19$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (11)

[0343] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (10, 1.2 g, 2.55 mmol) en diclorometano (30 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (1.18 g, 7.65 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.17 g, 7.65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.45 mL, 15.3 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (1.04 g, 12.7 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (11) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, 78.7%; MS (ESI) m/z 498.09$[M+1]^+$.

Síntesis de (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 23F)

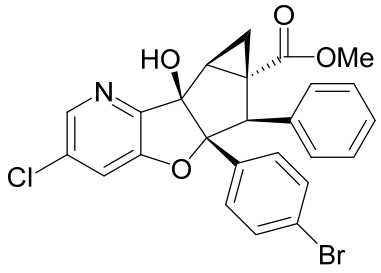
[0344] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-

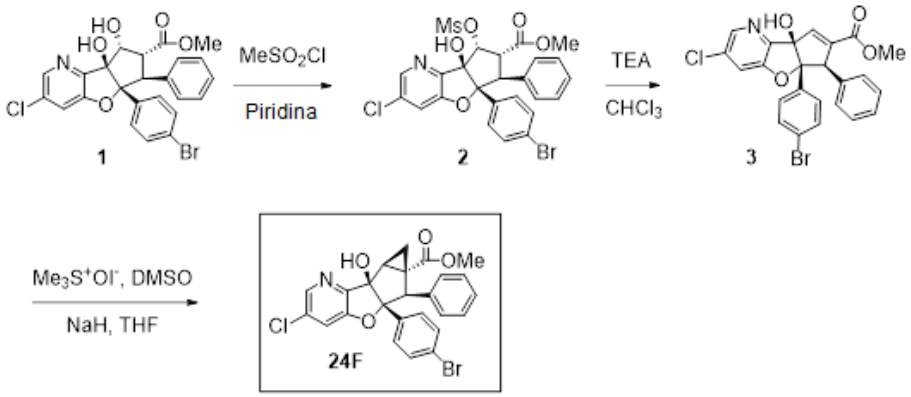
carboxamida (11, 0.5 g, 1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.71 g, 6.0 mmol) y zinc (0.008 g, 0.12 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.011 g, 0.012 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.027 g, 0.03 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (rac-Cpd. N° 23F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 0.26 g, (mezcla racémica). Pico 1 (Cpd. N° 23F, 100 mg), $[\alpha]_D$-100.5° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 4.419 min, ee > 99% .^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H),

5.21 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS (ESI) m/z 445.5[M+1]$^+$. Pico 2 (95 mg), $[\alpha]_D$ + 95.5° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 7.878 min, ee > 99% .^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (m, 3H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.21 (d, J = 6.28 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H) , 3.81 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS (ESI) m/z 445.5[M+1]$^+$.

Ejemplo 24

Rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 24F)





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

[0345] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 1.3 g, 2.5 mmol) en piridina (5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.3 mL, 3.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con n-pentano y dietiléter. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-

((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.4 g, 93.5%; MS (ESI) m/z 594.18[M+1]$^+$.

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

[0346] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2, 1.3 g, 2.18 mmol) en cloroformo (10 mL), se añadió trietilamina (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, Columna RediSep) usando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 60%; MS (ESI) m/z 498.18[M+1]$^+$.

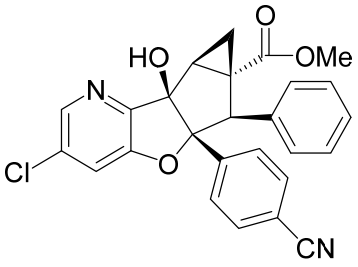
Síntesis de rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 24F)

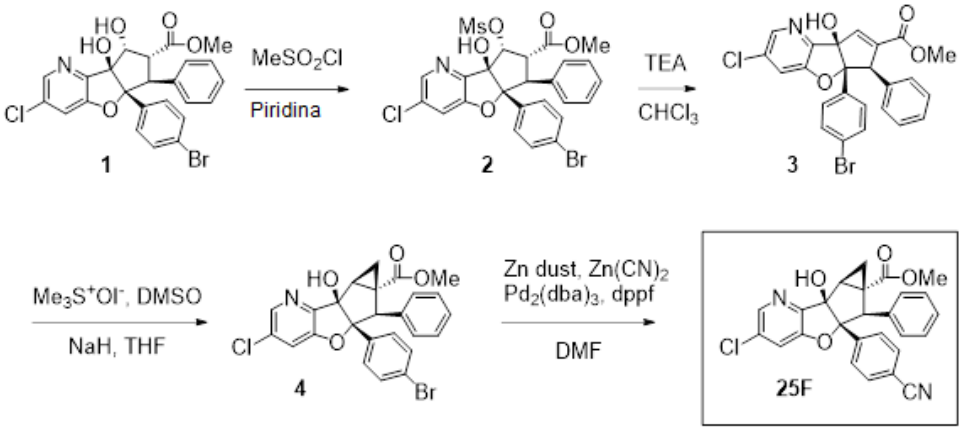
[0347] A una solución de hidruro de sodio (72 mg, 1.8 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) bajo nitrógeno, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0.42 g, 1.92 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió rac-metilo (5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (600 mg, 1.2 mmol) en dimetilsulfóxido: tetrahidrofurano (1: 1) a la suspensión anterior a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, se añadió agua (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material de partida que contiene crudo y el producto deseado con el mismo factor de retención (Rf) en TLC y LCMS, se purificaron por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-

b]piridin-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 24F) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 mg, 10%; MS (ESI) m/z 512.34[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 8 Hz, 1H), 1.87 (t, J = 3.76 Hz, 1H).

Ejemplo 25

Rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 25F)





Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (2)

[0348] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 1.3 g, 2.5 mmol) en piridina (5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.3 mL, 3.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con n-pentano y dietiléter. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.4 g, 93.5%; MS (ESI) m/z 594.18$[M+1]^+$.

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

[0349] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2, 1.3 g, 2.18 mmol) en cloroformo (10 mL), se añadió trietilamina (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, Columna RediSep) usando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 60%; MS (ESI) m/z 498.18$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (4)

[0350] A una solución de hidruro de sodio (72 mg, 1.8 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) bajo nitrógeno, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0.42 g, 1.92 mmol) a temperatura ambiente

y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió rac-metilo (5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (600 mg, 1.2 mmol) en dimetilsulfóxido: tetrahidrofurano (1: 1) a la suspensión anterior a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, se añadió agua (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material de partida que contiene crudo y el producto deseado con el mismo factor de retención (Rf) en TLC y LCMS, se purificaron por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxilato (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 mg, 10%; MS (ESI) m/z 512.34$[M+1]^+$; UPLC: 99.85%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 8 Hz, 1H), 1.87 (t, J = 3.76 Hz, 1H).

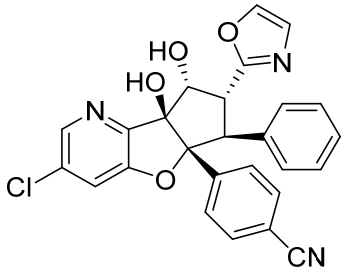
Síntesis de rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 25F)

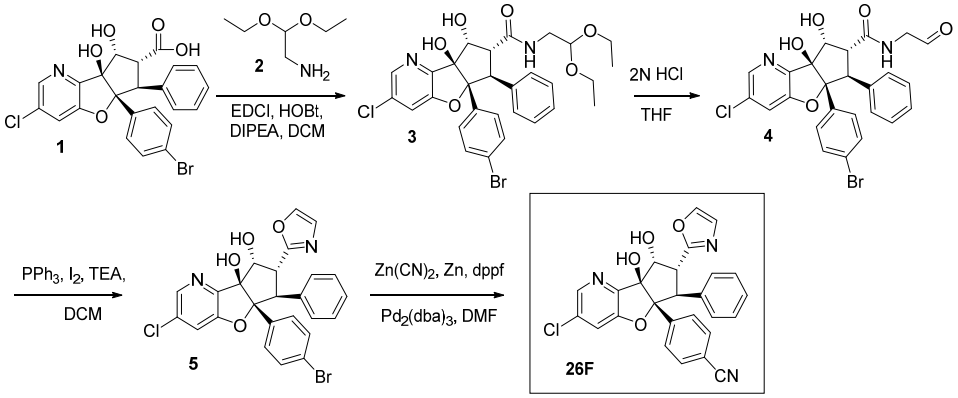
[0351] A una solución de rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxilato (4, 20 mg, 0.039 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 mL), se añadió cianuro de zinc (10 mg, 0.156 mmol) y zinc (9 mg, 0.078 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.0 mg, 0.018 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.0 mg, 0.00078 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 6 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo que contenía el producto deseado y diciano (producto secundario). El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-

(4-cianofenil)-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxilato (Cpd. N° 25F) como un sólido blanco. Rendimiento: 3 mg, 15.7%; MS (ESI) m/z 459.40[M+1]$^+$; UPLC: 97.51%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19-7.09 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H).

Ejemplo 26

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 26F)





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

[0352] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (1, 1.4 g, 2.7 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (1.6 g, 8.3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.13 g, 8.3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.88 mL, 16.0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, se añadió 2,2-dietoxietanol-1-amina (2, 2.35 g, 13.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a 35 °C durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-dietoxietil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (3) como un aceite marrón claro. Rendimiento: 1.1 g, 64%; MS (ESI) m/z 617.12[M+1]$^+$.

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

[0353] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-dietoxietil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (3, 1.0 g, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano (5.0 mL), se añadió ácido clorhídrico 2 N (5.0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción diluida con acetato de etilo y capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-(2-oxoetil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.91 g, crudo, MS (ESI) m/z 543.23[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (5)

[0354] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-(2-oxoetil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (4, 0.9 g, 1.6 mmol) en diclorometano (20.0 mL), se añadió trifenilfosfina (0.87 g, 3.0 mmol), yodo (0.83 g, 3.3 mmol) y trietilamina (0.86 mL, 6.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción diluida con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de la concentración a sequedad. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (5) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.18 g, 20%, MS (ESI) m/z 525.15$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 26F)

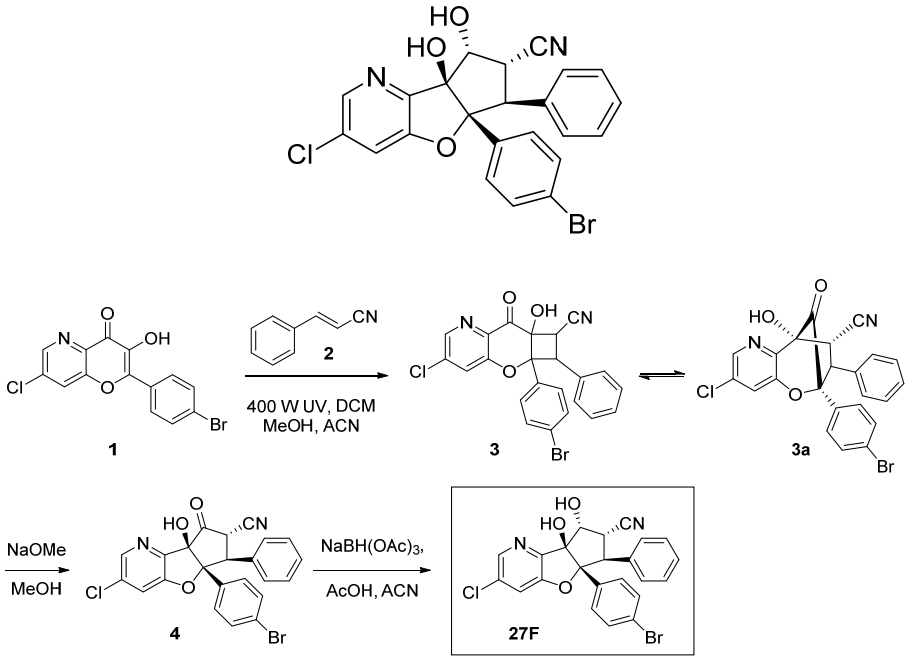
[0355] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-5a,6,7,8-

tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (5, 0.06 g, 0.095 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.012 g, 0.1 mmol) y zinc (0.014 g, 0.19 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0013 g, 0.0019 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0026 g, 0.0028 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto obtenido se administró adicionalmente para HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recolectaron y se liofilizaron para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(oxazol-2-il)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 26F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.012 g, 27%; MS (ESI) m/z 472.40$[M+1]^+$.

UPLC: 99.63%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz , 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04-6.94 (m, 6H), 6.36 (bs, 1H), 5.60 (bs, J = 5.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.1Hz, 1H).

Ejemplo 27

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbotioamida (Cpd. N° 27F)



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

[0356] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (1, 5.0 g, 14.25 mmol) y cinamonitrilo (2, 18.3 g, 142.4 mmol) en diclorometano (200 mL), se añadió acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combi-flash (24 g de columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (3/3a) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g; crudo.

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

[0357] El producto crudo rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (3, 6.0 g) se suspendió en metanol (60 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 60 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la reacción se inactivó con solución de

cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (4) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, crudo.

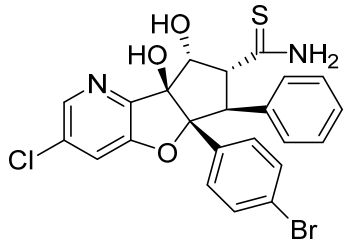
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (Cpd. N° 27F)

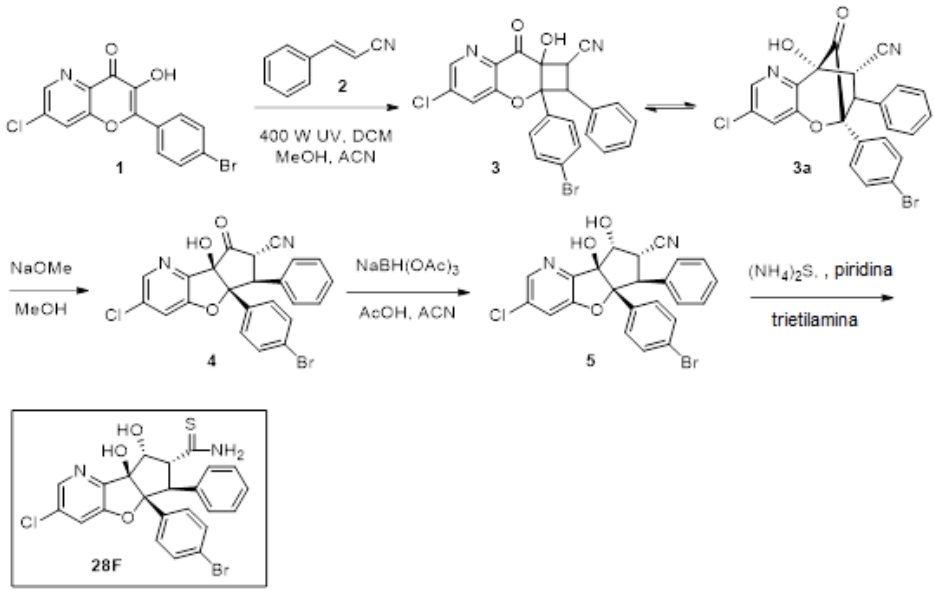
[0358] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (7.95 g, 37.5 mmol) y rac-(5aR,6S,7S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo carboxilato (4, 6.0 g) en acetonitrilo (70 mL), se añadió ácido acético (7.5 mL, 125 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo (Cpd. N° 27F) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 4.6 g, 76.0%; MS (ESI) m/z 483.35[M+1]$^+$. UPLC 97.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H) 7.12-7.06 (m, 3H), 6.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.58 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H).

Ejemplo 28

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbotioamida (Cpd. N° 28F)





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

[0359] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (1, 5.0 g, 14.25 mmol) y cinamonitrilo (2, 18.3 g, 142.4 mmol) en diclorometano (200 mL), se añadió acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combi-flash (24 g de columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-

carbonitrilo (3/3a) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g; crudo.

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

[0360] El producto crudo rac-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (3, 6.0 g) se suspendió en metanol (60 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 60 mL) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (4) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, crudo.

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

[0361] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (7.95 g, 37.5 mmol) y rac-(5aR,6S,7S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-

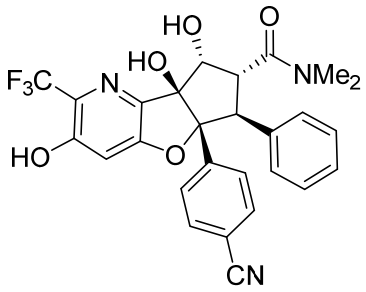
hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo (4, 6.0 g) en acetonitrilo (70 mL), se añadió ácido acético (7.5 mL, 125 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (5) como un sólido amarillo claro. Rendimiento:4,6 g, 76.0%; MS (ESI) m/z 483.35$[M+1]^+$. UPLC 97.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H) 7.12-7.06 (m, 3H), 6.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.58 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H).

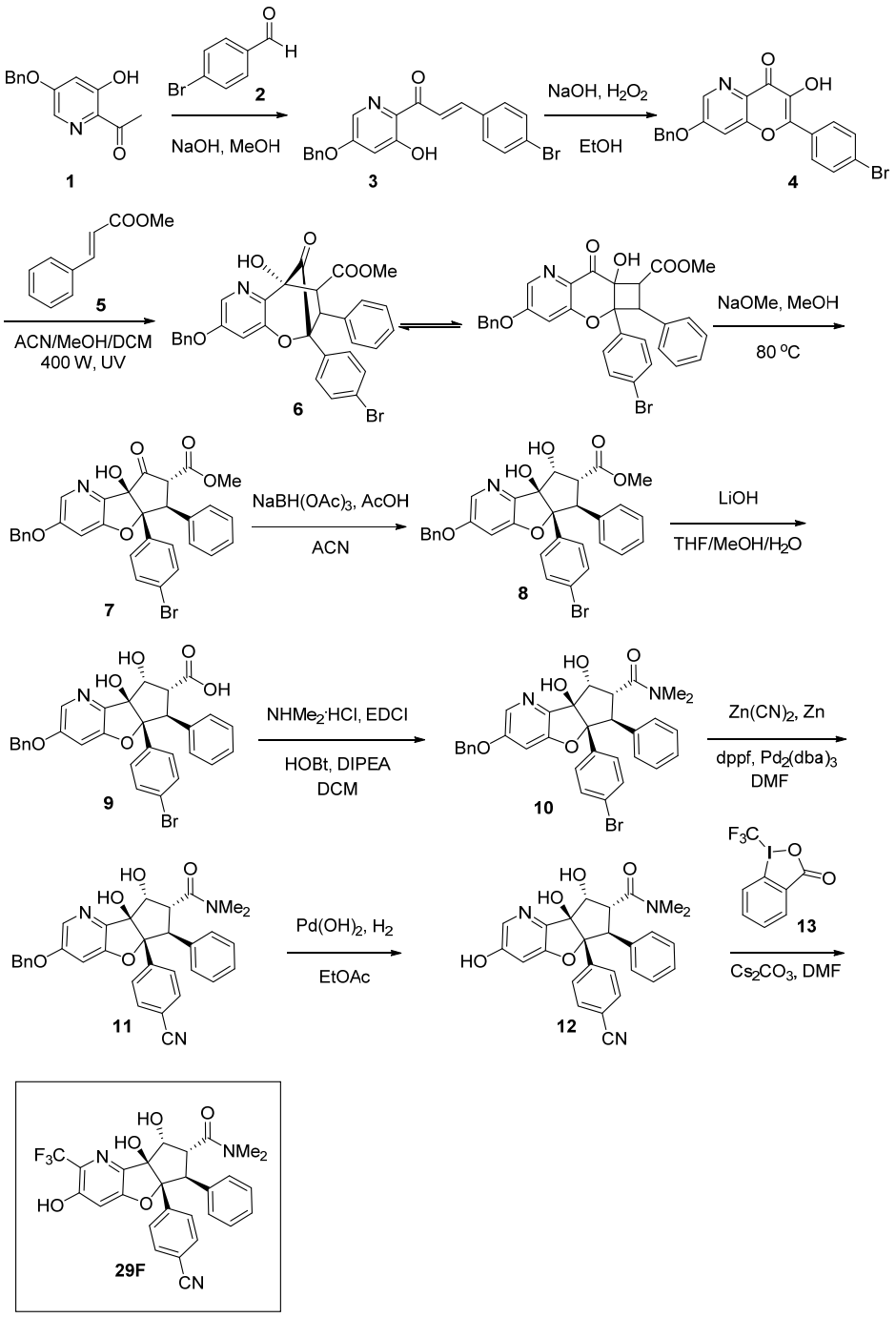
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbotioamida (Cpd. N° 28F)

[0362] Se cargó un matraz que contenía piridina (3 mL) con rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carbonitrilo (5, 0.5 g, 1.03 mmol) y se añadió trietilamina (0.15 mL, 1.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió sulfuro de amonio (40-48% en peso en solución en agua) (0.2 mL, 1.14 mmol) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 7 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de hidrógeno 1M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 70-90% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. La fracción deseada se concentró para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carbotioamida (Cpd. N° 28F) como un sólido blanco. Rendimiento: 76 mg, 14.2%; MS (ESI) m/z 517.31$[M+1]^+$; UPLC 97.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 7H), 6.20 (bs, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.79 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H).

Ejemplo 29

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 29F)





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

[0363] A una solución de 1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (1, 7.80 g, 32.06 mmol) y 4-bromobenzaldehído (2, 5.83 g, 32.06 mmol) en metanol (40 mL), se añadió hidróxido

de sodio (3.84 g, 96.18 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 12.0 g, 89.21%; MS (ESI) m/z 408.30 $[M-1]^-$.

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

[0364] A una solución de (E)-1-(5-(benciloxi)-3-hidroxipiridin-2-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (3, 12.0 g, 29.33 mmol) en etanol (100 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (8.21 g, 205.3 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (23.26 mL, 205.3 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol, pentano y se secó al vacío para proporcionar 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona. (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 5.0 g, 40%; MS (ESI) m/z 424.14$[M+1]^+$.

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

[0365] Una solución de 7-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (4, 5.0 g, 11.78 mmol) y cinamato metilo (5, 19.11 g, 117,8 mmol) en diclorometano (250 mL), acetonitrilo (125 mL) y metanol (125 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 24 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (7S,8S,9R)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (6) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.4 g, crudo.

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

[0366] El producto crudo rac-metilo (7S,8S,9R)-3-(benciloxi)-6-(4-bromofenil)-9-hidroxi-10-oxo-7-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-6,9-metanooxepino[3,2-b]piridin-8-carboxilato (6, 4.4 g, 10.91 mmol) se suspendió en metanol (120 mL) y se trató con metóxido

sódico al 25% en metanol (23.57 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7) como un sólido marrón. Rendimiento: 5.3 g, crudo.

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

[0367] Una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (7, 5.3 g, 9.03 mmol) en acetonitrilo (110 mL) se enfrió a 0 °C, y se añadió ácido acético (5.42 g, 90.37 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (11.49 g, 54.22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2-3% en metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.5 g, 47.0%; MS (ESI) m/z 588.2$[M+1]^+$.

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

[0368] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (8, 0.5 g, 0.849 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2: 1: 1, 10) mL), se añadió hidróxido de litio (0.20 g, 8.49 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, el solvente se evaporó y el producto crudo se enfrió a 0 °C seguido de acidificación con ácido clorhídrico 1 M a pH 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9) como un

sólido blanco. Rendimiento: 0.42 g, 86%; MS (ESI) m/z 572.14[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (10)

[0369] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (9, 0.42 g, 0.73 mmol) en diclorometano (8 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.34 g, 2.19 mmol), hidroxibenzotriazol (0.33 g, 2.19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.78 mL, 4.38 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.298 g, 3.65 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (10) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.35 g, 79.7%; MS (ESI) m/z 601.3[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (11)

[0370] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (10, 0.35 g, 0.582 mmol) en N,N-dimetilformamida (7.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.409 g, 3.49 mmol) y zinc (0.0045 g, 0.06 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.008 g, 0.0116 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.015 g, 0.0174 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones

deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (11) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.26 g, 81.76%; MS (ESI) m/z 548.29[M+1]$^+$.

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

[0371] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(benciloxi)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (11, 0.26 g, 0.474 mmol) en acetato de etilo (6.0 mL) y paladio se añadió hidróxido (0.13 g, 0.949 mmol, 50% humedecido). La reacción se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de hidrógeno. Después de completarse, la masa de reacción se hizo pasar a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (12) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0.17 g, 78.34%; MS (ESI) m/z 456.32[M-1]$^-$.

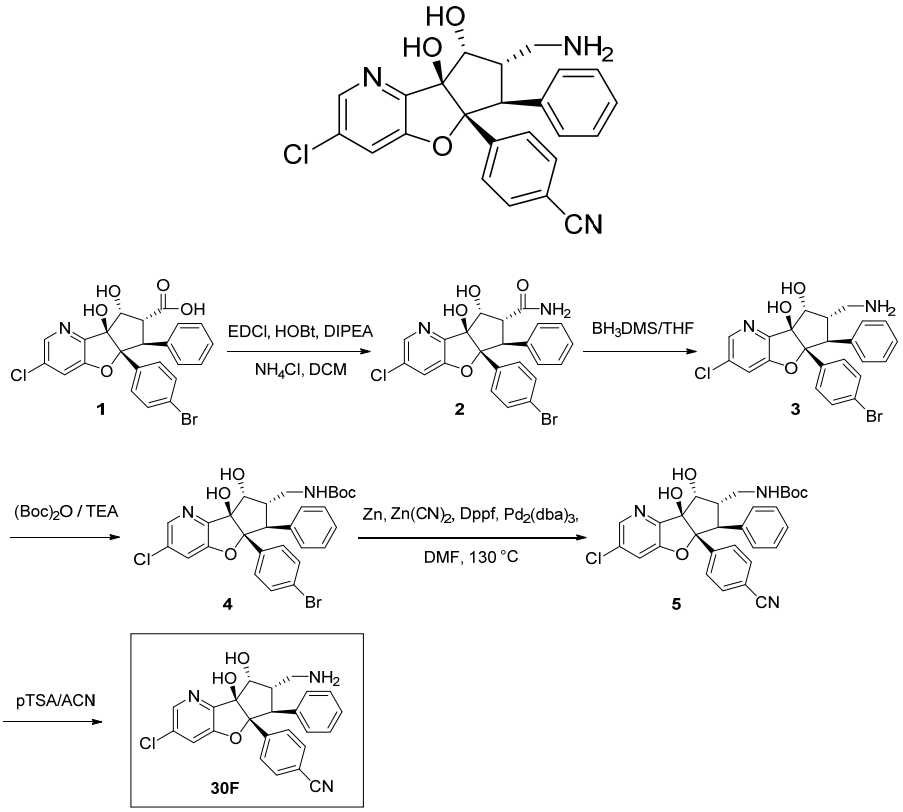
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 29F)

[0372] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (12, 0.15 g, 0.327 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió carbonato de cesio (0.27 g, 0.819 mmol) y 1-(trifluorometil)-1-benzo[d][1,2]yodaoxol-3(1H)-ona (13, 0.31 g, 0.339 mmol) a temperatura ambiente y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-3,8,8a-trihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-2-(trifluorometil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 29F) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.18 g, 10%; MS (ESI) m/z 526.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.16 (s, 1H),

7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7. 4 Hz, 2H), 7.03-7.06 (m, 3H), 6.90-6.98 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 4.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 30

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 30F)



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

[0373] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (1, 1.80 g, 3.50 mmol) en diclorometano (30 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.33 g, 7.00 mmol), hidroxibenzotriazol (1.06 g, 7.00 mmol) y diisopropiletilamina (1.80 mL, 10.00 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió cloruro de amonio (1.90 g, 3.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó triturando el sólido con etanol y n-pentano, se filtró y se secó al vacío para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.10 g, 64%; MS (ESI) m/z 501.26$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (3)

[0374] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (2, 0.60 g, 1.20 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió complejo borano dimetilsulfuro (0.91 mL, 12.00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción luego se calentó a 60-70 °C durante 5 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C. Los solventes se eliminaron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (3) como un líquido marrón. Rendimiento: 0.50 g (crudo); MS (ESI) m/z 487.11$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato (4)

[0375] A una solución de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (3, 0.306 g, 0.64 mmol) en diclorometano (15 mL), se añadió

trietilamina (0.178 mL, 1.28 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0.167 g, 0.768 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.125 g, 33.46%; MS (ESI) m/z 587.11$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato (5)

[0376] A una mezcla de rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato (4, 0.12 g, 0.20 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (24 mg, 0.20 mmol) y polvo de zinc (26 mg, 0.40

mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.90 mg, 0.004 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5.70 mg, 0.006 mmol) a la reacción anterior y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales seguido de calentamiento a 130 °C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente. El solvente se eliminó a presión reducida para dar rac-terc-butilo(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil)carbamato (5) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.11 g, 90%; MS (ESI) m/z 534.31$[M+1]^+$.

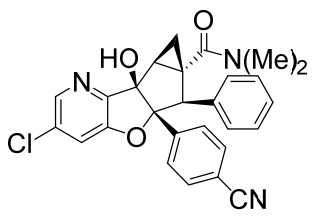
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 30F)

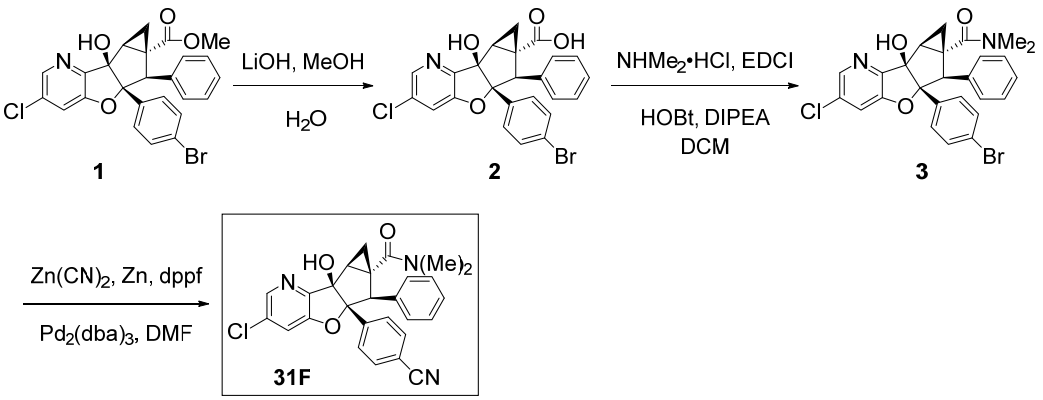
[0377] A una solución de rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-

il)metil)carbamato (5, 0.11 g, 0.20 mmol) en acetonitrilo (5 mL), Se añadió ácido-toluenosulfónico (0.039 g, 0.20 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (N° Cpd 30F) como un sólido blanco. Rendimiento: 55 mg, 60%; MS (ESI) m/z 434.40[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.66 (m, 2H).

Ejemplo 31

Rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (Cpd. N° 31F)





Síntesis de ácido rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxílico (2)

[0378] A una solución de rac-metilo (5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-6a(6H)-carboxilato (1, 38.0 mg, 0.074 mmol) en metanol y agua (3: 1, 7 mL), se añadió hidróxido de litio (18.0 mg, 0.74 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, el metanol se eliminó a presión reducida y el producto crudo se diluyó con agua y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~ 3 seguido de extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenilo.-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-

b]piridina-6a(6H)-carboxílico (2) como sólido blanco. Rendimiento: 23.0 mg, 62%; MS (ESI) m/z 496.15[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrocicloprop[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (3)

[0379] A una solución de ácido rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrocicloprop[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)- carboxílico (2, 20.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23.0 mg, 0.12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16.0 mg, 0.12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.042 mL, 0.24 mmol) a 0 °C. °C y agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (16.0 mg, 0.20 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-

3-cloro-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (3) como un sólido amarillo . Rendimiento: 30 mg, crudo; MS (ESI) m/z 525.20$[M+1]^+$.

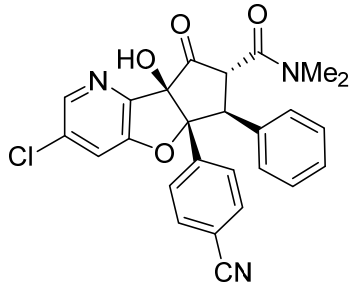
Síntesis de rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (Cpd. N° 31F)

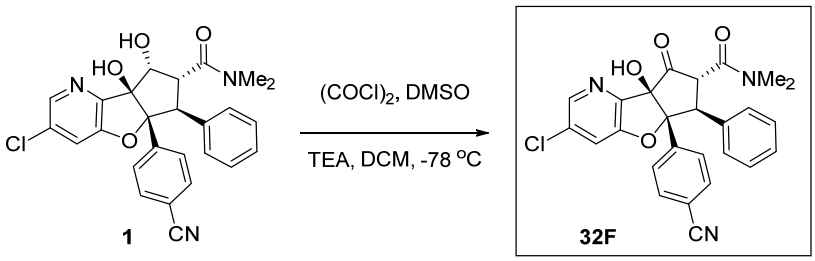
[0380] A una solución de rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (3, 30.0 mg, 0.05 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (17.0 mg, 0.14 mmol) y zinc (7.0 mg, 0.11 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1.0 mg, 0.001 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.0 mg, 0.001 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se

concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto deseado y el diciano (producto secundario) se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7b-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,7a,7b-tetrahidrociclopropa[4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina-6a(6H)-carboxamida (Cpd. N° 31F)) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.5 mg, 1.9%; MS (ESI) m/z 472.48$[M+1]^+$. UPLC: 97.91%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.18 (bs, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.38 (s, 1H), 1.74 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

Ejemplo 32

Rac-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 32F)





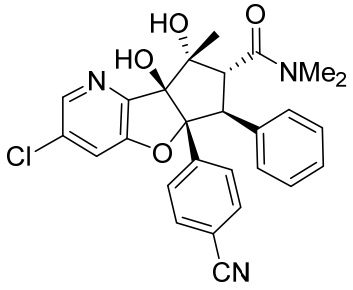
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 26)

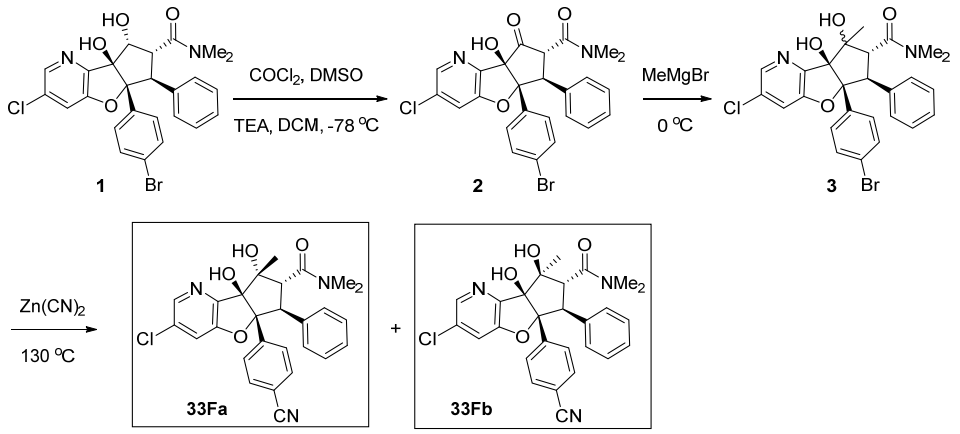
[0381] A una solución de cloruro de oxalilo (0.044 mL, 0.525 mmol) en diclorometano seco (1.0 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió dimetilsulfóxido (0.052 mL, 0.735 mmol) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (1, 0.1 g, 0.210 mmol) en diclorometano (1.0 mL) se añadió y la agitación se continuó durante otras 2 horas a la misma temperatura y luego la mezcla se trató con trietilamina (0.58 mL, 4.20 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y diclorometano (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas

se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 32F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.01 g, 38% (mezcla racémica); MS (ESI) m/z 474.46$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 7.02-6.88 (m, 3H), 4.92 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 33

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fa) y Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fb)





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

[0382] A una solución de cloruro de oxalilo (0.607 mL, 7.08 mmol) en diclorometano seco (7.5 mL) en nitrógeno a -78°C, se añadió dimetilsulfóxido (0.704 mL, 9.91 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y una solución de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-Se añadió fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (1, 1.50 g, 2.83 mmol) en diclorometano (20 mL) a -78 °C. La reacción se agitó durante otras 2 h a la misma temperatura y luego se añadió trietilamina (3.95 mL, 28.31 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y diclorometano (40 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (2) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.5 g, 33%; MS (ESI) m/z 525.19[M-1]$^-$.

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

[0383] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (2, 0.3 g, 0.568 mmol) en dietiléter seco (5.0 mL), se añadió bromuro de metil magnesio (3.8 mL, 11.37 mmol) gota a gota a 0 °C durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar rac-(5aR,6S, 7R, 8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi.-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (3) como amarillo semi sólido (mezcla de diastereómeros). Rendimiento: 0.3 g, crudo; MS (ESI) m/z 543.34$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fa) y Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fb)

A una solución de rac-(5aR,6S, 7R, 8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (3, 0.3 g, 0.55 mmol) en dimetilformamida (25 mL), se añadió cianuro de zinc (0.37 g, 3.3 mmol) y zinc (0.004 g, 0.066 mmol) y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.041 g, 0.011 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.078 g, 0.016 mmol) a la reacción anterior y se continuó desgasificando durante otros 5 minutos seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 130 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró y el producto

crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y se liofilizó para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a.-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fa) y Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N,8-trimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 33Fb)

[0384] Cpd. N° 33Fa: Rendimiento: 0.005 g (sólido blanquecino), 1.5%; MS (ESI) m/z 490.52$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

[0385] Cpd. N° 33Fb: Rendimiento: 0.005 g (sólido blanquecino), 1.5%; MS (ESI) m/z 490.52$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.80 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 5.92 (bs, 2H), 4.07 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

Ejemplo 34

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 34F)

Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2)

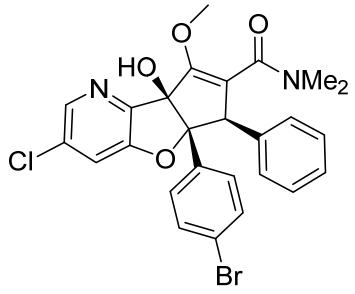
[0386] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 3.0 g, 5.8 mmol) en dimetilsulfóxido (60 mL), se añadió cloruro de litio (27.2 g, 1.13 mol) y se agitó la mezcla a 150 °C durante 24 h. Después de completarse, se añadió agua enfriada con hielo y el sólido precipitado se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de la concentración a sequedad. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.85 g, 32.6%; MS (ESI) m/z 455.92$[M+1]^+$.

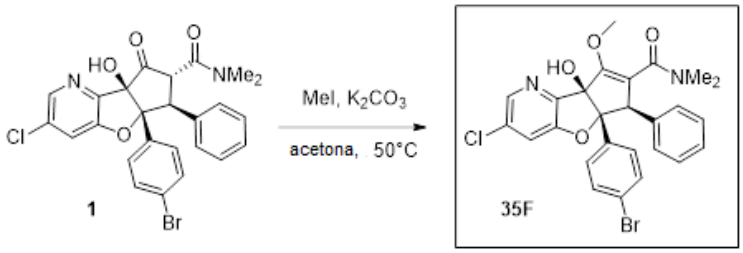
Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 34F)

[0387] A una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2, 0.1 g, 0.021 mmol) en tetrahidrofurano seco (2.0 mL), se añadió metano bis (yodo zinc) recién preparado (3, 0.17 g, 0.43 mmol) gota a gota a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-metileno-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 34F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.03 g, 30.0%; MS (ESI) m/z 453.93$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 5H), 6.95-6.93 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.47 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 17.0, 13.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 17.4, 8.2 Hz, 1H).

Ejemplo 35

Rac-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 35F)





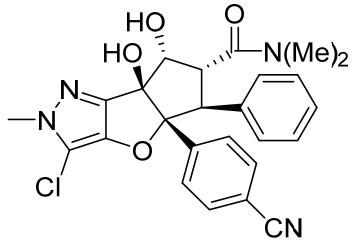
Síntesis de rac-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 35F)

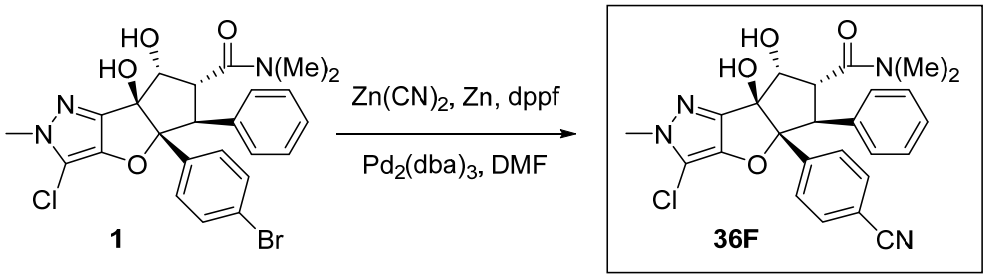
[0388] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (1, 0.200 g, 0.37 mmol) en acetona (5 mL), se añadió carbonato de potasio (0.102) g, 0,.4 mmol y yoduro de metilo (0.035 mL, 0.55 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (25 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,8a-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 35F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.11 g, 54%; MS (ESI) m/z 541.44$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-6.88 (m, 3H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 36

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 36F)





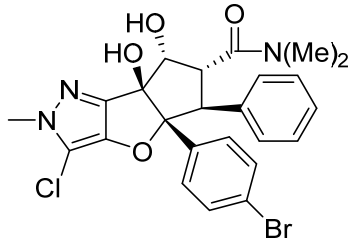
Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 36F)

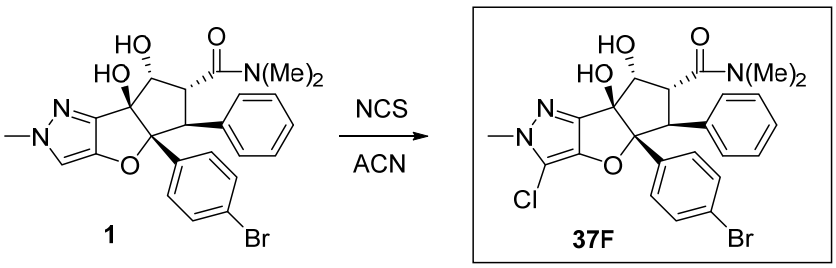
[0389] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (1, 0.04 g, 0.07 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.052 g, 0.45 mmol) y zinc (0.001 g, 0.008 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.001 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.002 g, 0.002 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando

metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-cloro-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 36F) como un sólido blanco. El producto crudo se purificó por HPLC Preparativa. Rendimiento: 0.013 g, 36% (mezcla racémica); MS (ESI) m/z 479.5[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz , 2H), 5.85 (s, 1H), 5.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.4, 7.36 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 37

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 37F)





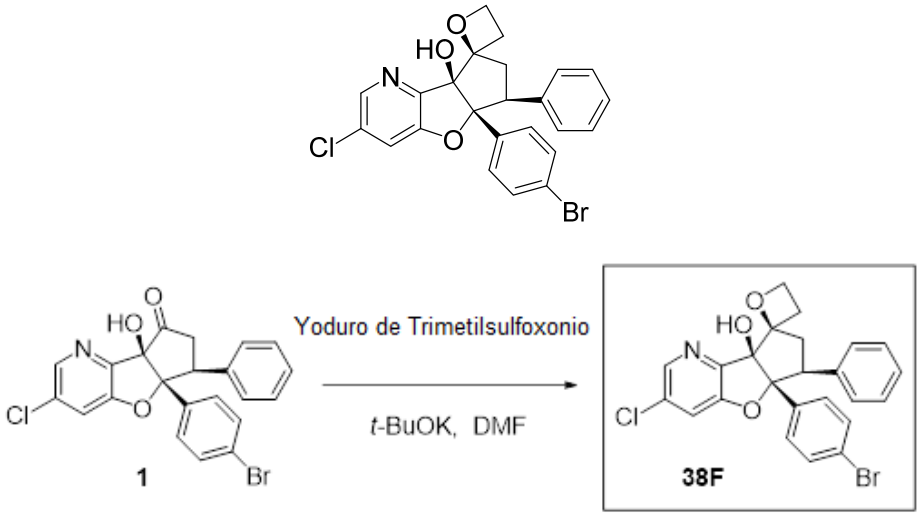
Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 37F)

[0390] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (1, 0.1 g, 0.2 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se añadió N-clorosuccinimida (0.04 g), 0.30 mmol) y la reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. Una vez completa, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 37F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.055 g,

51.8%; (mezcla racémica); MS (ESI) m/z 532.5[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (m, 5H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 38

Rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,2'-oxetan]-8a (5aH)-ol (Cpd. N° 38F)



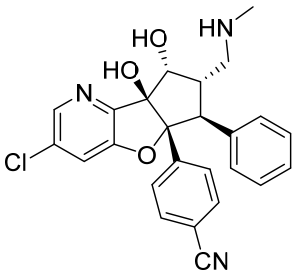
Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro [ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,2'-oxetan]-8a (5aH)-ol (Cpd. N° 38F)

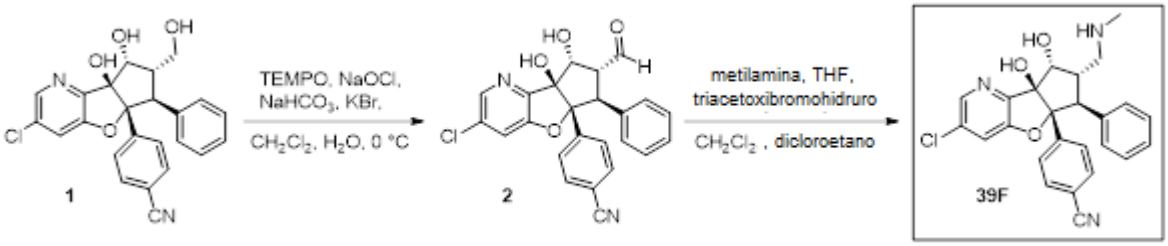
[0391] A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (2, 0.96 g, 4.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió terc-butóxido de potasio (0.49 g, 4.3 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 50 °C. Una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-

bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 0.35 g, 1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió a la mezcla anterior a 50 °C y la reacción se agitó durante 16 ha 50 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8,2'-oxetan]-8a (5aH)-ol (Cpd. N° 38F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.032 g, 8.6%; MS (ESI) m/z 483.92$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H).

Ejemplo 39

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 39F)





Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (2)

[0392] A una solución vigorosamente agitada de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (1, 272 mg, 0.630 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0 °C se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), bromuro de potasio 0.5 M en agua (1.25 mL, 0.63 mmol) y luego TEMPO (4.9 mg, 0.030 mmol). La mezcla bifásica ligeramente anaranjada resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 10 minutos y luego se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio en agua (0.34 mL de 10-15% de cloro disponible). La mezcla bifásica anaranjada resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15

minutos. Se añadió más hipoclorito de sodio (0.34 mL de 10-15% de cloro disponible) y se continuó la agitación a 0 °C durante 20 min adicionales. Las capas se separaron en un embudo de decantación. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio hasta ~5 mL. Esta solución de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (2) se usó en la siguiente reacción sin más manipulación o purificación. MS (ESI) m/z 433.1$[M+1]^+$.

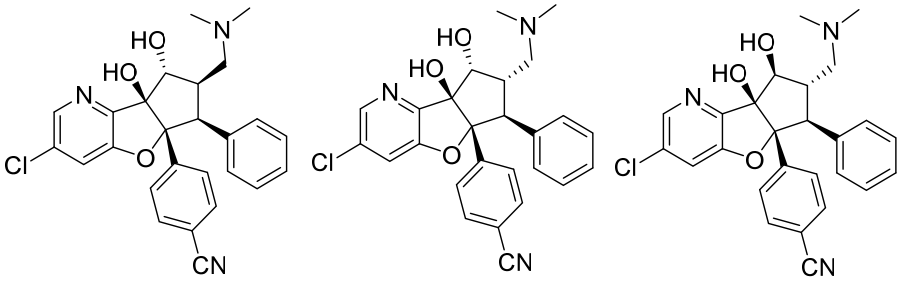
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 39F)

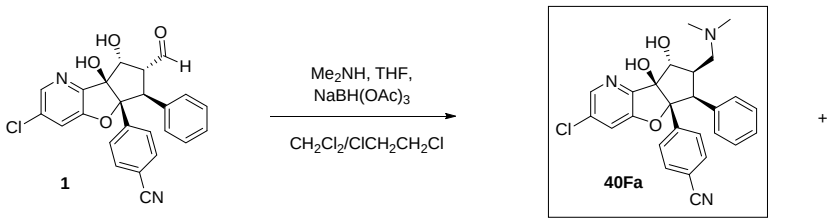
[0393] A una solución agitada de rac-4-[(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-5a-il] benzonitrilo (2, 135 mg, 0.310 mmol) en DICLOROMETANO (2.5 mL) se añadió secuencialmente: 1,2-DICLOROETANO (5 mL), metilamina (2 M en TETRAHIDROFURANO) (0.31 mL, 0.62 mmol), y luego triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0.62 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (2 mL) con

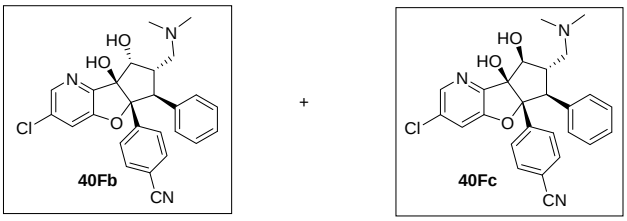
agitación vigorosa. Las capas se separaron en un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo una vez con DICLOROMETANO. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad, se disolvieron en DMSO y metanol, se filtraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (15-35% de acetonitrilo en agua con 0.1% de ÁCIDO TRIFLUOROACETICO). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se eluyó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 39F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 34 mg, 24%; MS (ESI) m/z 448.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 4.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.21 (ddt, J = 13.0, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

Ejemplo 40

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fa),rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il) benzonitrilo (Cpd. N° 40Fb), y rac-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fc)







Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-

tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fa), rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fb), y rac-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fc)

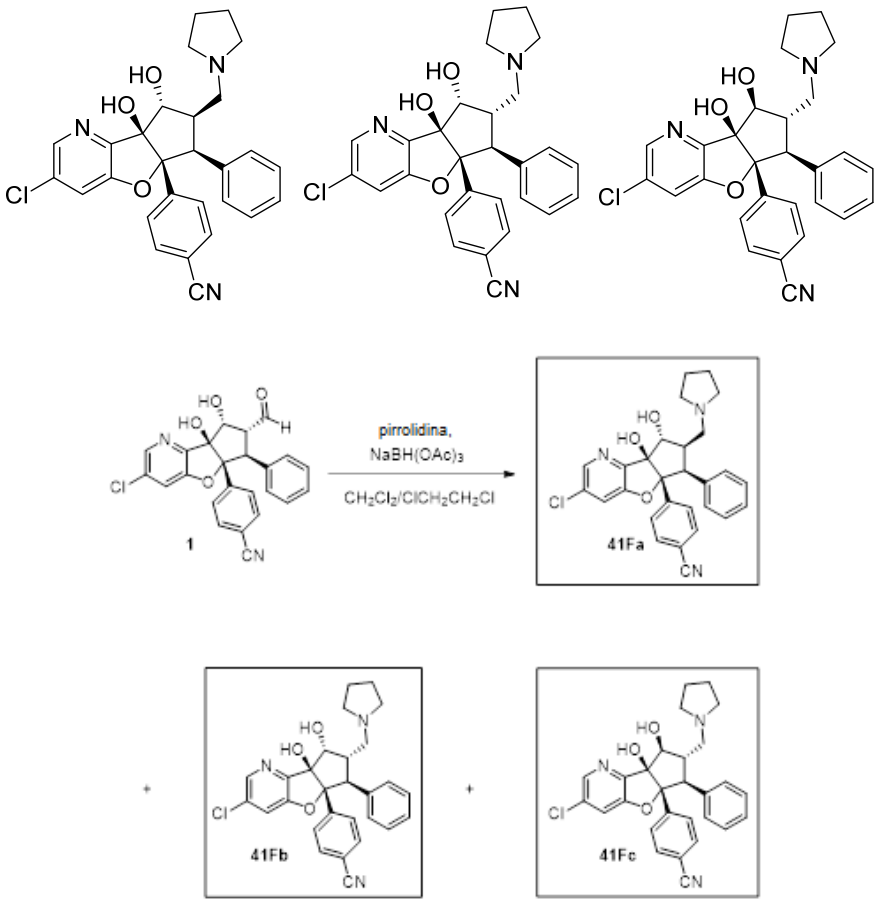
[0394] A una solución agitada de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (1, 135 mg, 0.31 mmol) en diclorometano (2.5 mL) se añadió secuencialmente: 1,2-dicloroetano (5 mL), dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano) (0.31 mL, 0.62 mmol), y luego triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0.62 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) con agitación vigorosa. Las capas se separaron en un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad, se disolvieron en dimetilsulfóxido y metanol, se filtraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (15-37% de acetonitrilo en agua con 0.1% de ácido

trifluoroacético). Las fracciones que contenían los productos deseados se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se eluyó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fa) como un sólido blanco. Rendimiento: 4 mg, 3%; MS (ESI) m/z 462.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.43 (tdd, J = 11.0, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 7H), 1.90 (t, J = 11.3 Hz, 1H). Y rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg, 21%; MS (ESI) m/z 462.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.12-6.97 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.22 (ddt, J = 13.8, 10.1, 3.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 12.3, 10.0 Hz, 1H),

2.21 (s, 6H), 1.98 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H) . Y rac-4-((5aR,6S,7S,8S, 8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 40Fc) como un sólido blanco. Rendimiento: 8 mg, 6%; MS (ESI) m/z 462.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 3H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 13.3Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.02 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 1H).

Ejemplo 41

Rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fa), rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fb), y rac-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidina)-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fc)



Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fa), rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fb), y rac-4-((5aR,6S,7S,8S, 8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fc)

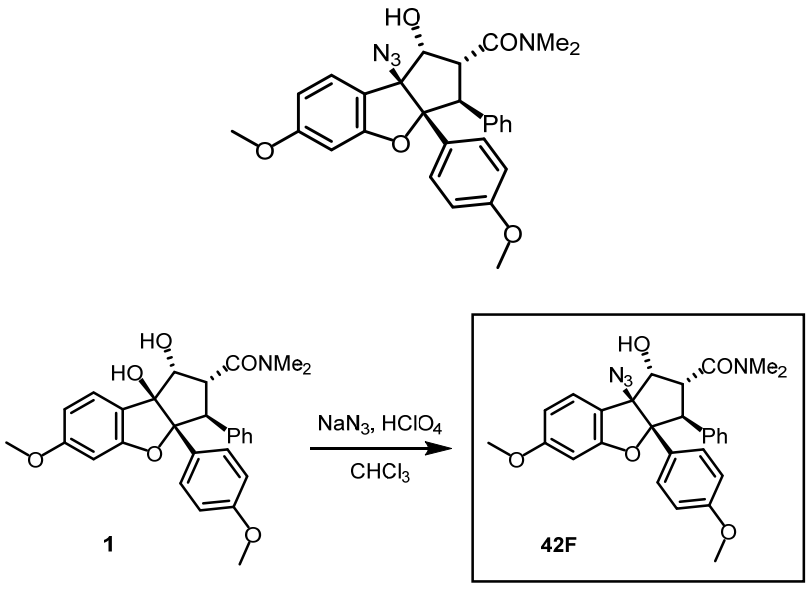
[0395] A una solución agitada de rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-7-formil-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (1, 200 mg, 0.46 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió secuencialmente: 1,2-dicloroetano (3 mL), pirrolidina (65 mg, 0.92 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) y luego triacetoxiborohidruro sódico (195 mg, 0.92 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) con agitación vigorosa. Las capas se separaron en un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad, se disolvieron en dimetilsulfóxido y metanol, se filtraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (15-37% de acetonitrilo en agua con 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones que contenían los productos deseados se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se eluyó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron en un evaporador rotativo y se liofilizaron hasta sequedad a partir de acetonitrilo al 50% en agua para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fa) como un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 10 mg, 4%; MS (ESI) m/z 488.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 4H), 1.64 (d, J = 4.8 Hz, 4H). Y rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg, 13%; MS (ESI) m/z 488.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 5H), 6.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.47 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.23 (ddt, J = 13.6, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 4H). Y rac-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 41Fc) como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg, 4%; MS (ESI) m/z 488.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (dd, J

= 4.8, 1.9 Hz, 3H), 6.77 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.47-2.18 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H)

Ejemplo 42

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 42F)



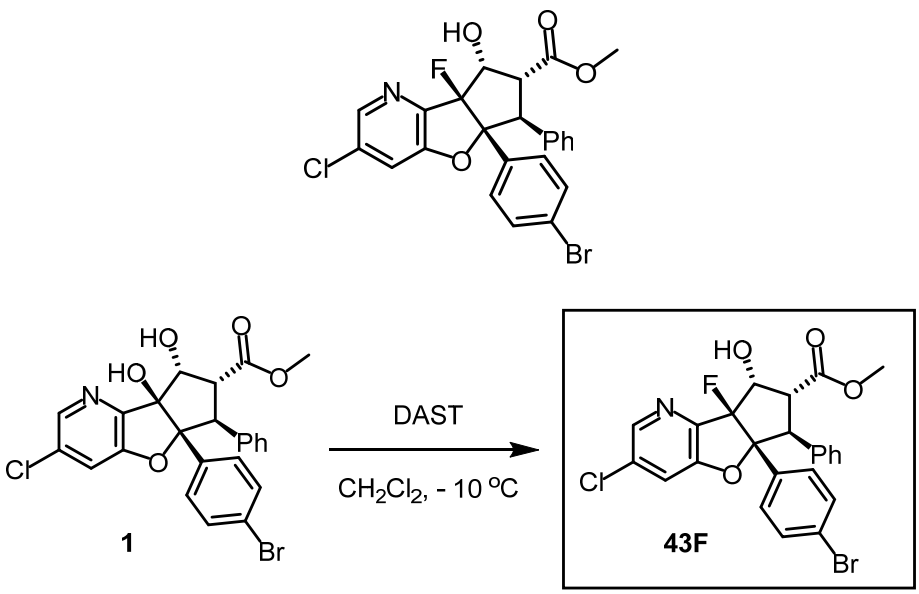
Síntesis de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 42F)

[0396] A una solución de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-dihidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (150 mg, 0.32 mmol) en cloroformo (1.5 mL) se añadió azida sódica (61

mg, 0.95 mmol), seguido de ácido perclórico (0.08 mL, 0.95 mmol). La solución naranja se agitó a 25 °C durante 90 m. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución de bicarbonato sódico saturado (10 mL). La solución heterogénea se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). El material orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 42F) como un sólido blanco. Rendimiento 89%. MS (ESI) m/z 501.2$[M+1]^+$; NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 5H), 6.77-6.73 (m, 4H) 6.69-6.65 (m, 2H), 4.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24-2.64 (bs, 6H)

Ejemplo 43

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 43F)



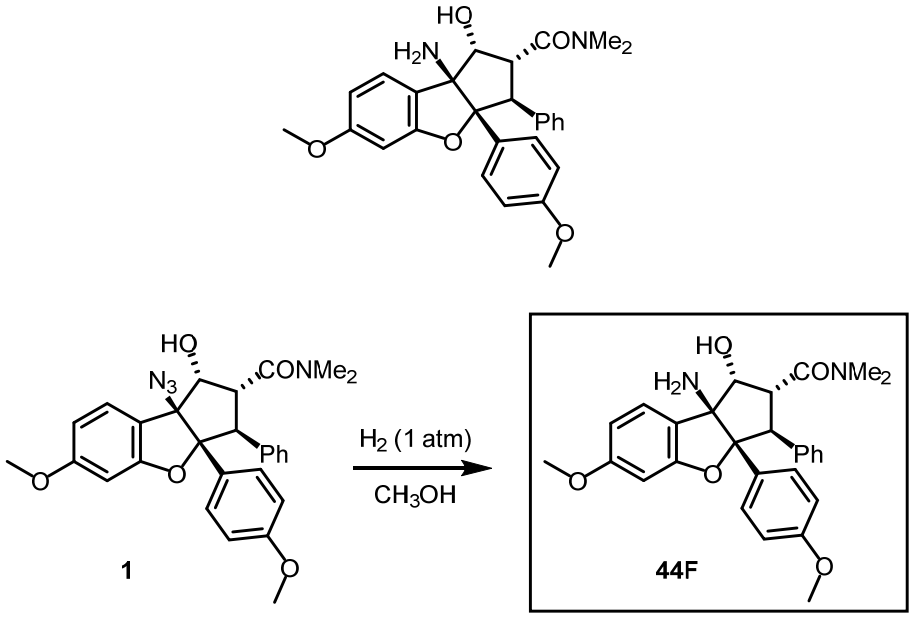
Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 43F)

[0397] Se disolvió Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (50 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (1 mL). La solución se enfrió a -10 °C y se añadió trifluoruro(dietilamino)azufre (47 mg, 0.29 mmol). La mezcla se agitó a-10 °C durante 3 horas y luego se inactivó con unas pocas gotas de metanol. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) y diclorometano (5 mL). Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó

rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-fluoro-8-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 43F) como un sólido blanco. Rendimiento 24%. MS (ESI) m/z 501,9[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 3H), 6.99 (dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.40 (ddd, J = 16.9, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.0, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (dtd, J = 14.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

Ejemplo 44

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 44F)

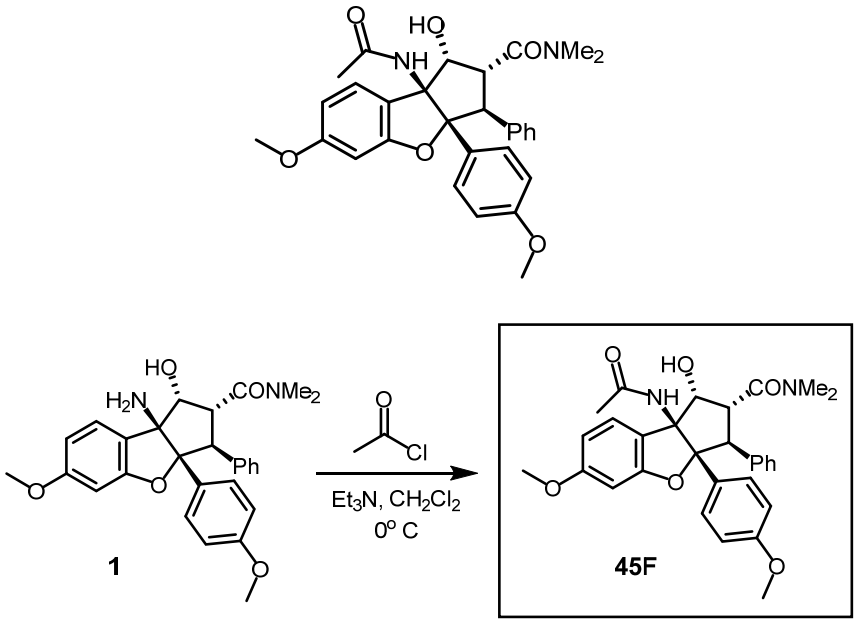


Síntesis de Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 44F)

[0398] A una solución de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-azido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (55 mg, 0.11 mmol) en metanol (1 mL) se añadió paladio sobre carbono (2 mg, 0.11 mmol). La solución se burbujeó con gas de hidrógeno durante 1 minuto y luego se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, la torta del filtro se lavó varias veces con metanol. El solvente se eliminó a presión reducida y la purificación por HPLC de fase inversa produjo rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 44F) como un sólido blanquecino. Rendimiento 48%. MS (ESI) m/z 342.9$[M+1]^+$; NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 5H) 6.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.5 Hz), 4.36 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)

Ejemplo 45

Rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 45F)



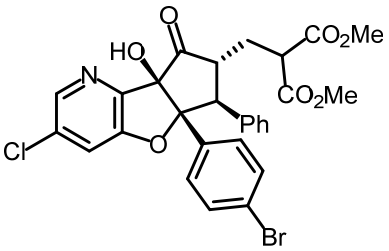
Síntesis de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3, 3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 45F)

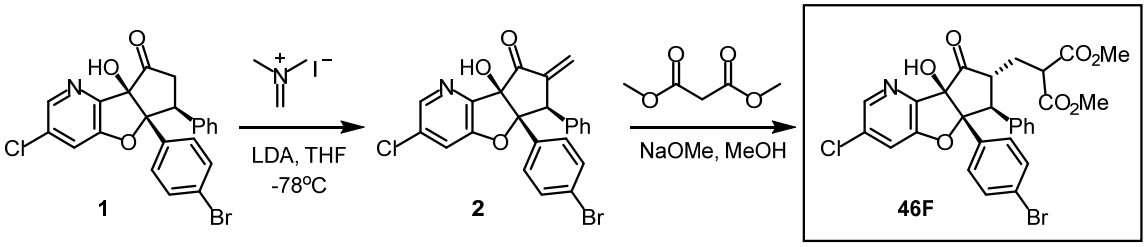
[0399] A una solución de rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (10 mg, 0.02 mmol) en diclorometano (0.4 mL) y trietilamina (0.01 mL, 0.07 mmol) se añadió cloruro de acetilo (0.01 mL, 0.07 mmol) gota a gota mediante una micropipeta. Después de 1

h, la mezcla se diluyó con diclorometano y se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (5 mL), y el material acuoso se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). El material orgánico combinado se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-acetamido-1-hidroxi-6-metoxi-3a-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxamida (Cpd. N° 45F). Rendimiento: 62%. MS (ESI) m/z 517,3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 6H), 6.83 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H) 5.72 (s, 1H), 5.32 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 3.84 (2, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.18 (s, 3H), 2.89-2,96 (bs, 3H), 2,11-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 46

Rac-dimetil 2-[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-7-il] metil]propanodioato (Cpd. N° 46F)





Síntesis de rac-4-((5aR,6R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-8-oxo-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (2)

[0400] Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-ona (95 mg, 0.21 mmol) se agitó en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) a-78 °C y se añadió litio(diisopropilamino) (0.44 mL, 0.85 mmol) gota a gota. Después de 15 minutos, se añadió yoduro de dimetil(metileno)amonio sólido (192 mg, 1.04 mmol) en 1 porción. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 3Ha esta temperatura, la mezcla de reacción se diluyó en reacción con acetato de etilo (20 mL) y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL). Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-ona (2) como un residuo marrón. Rendimiento 56%. MS (ESI) m/z 415.1$[M+1]^+$.

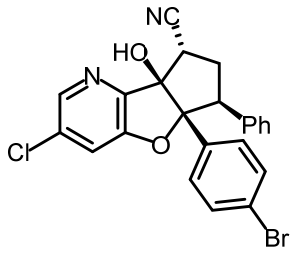
Síntesis de rac-dimetil 2-[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-7-il]metil]propanodioato (Cpd. N° 46F)

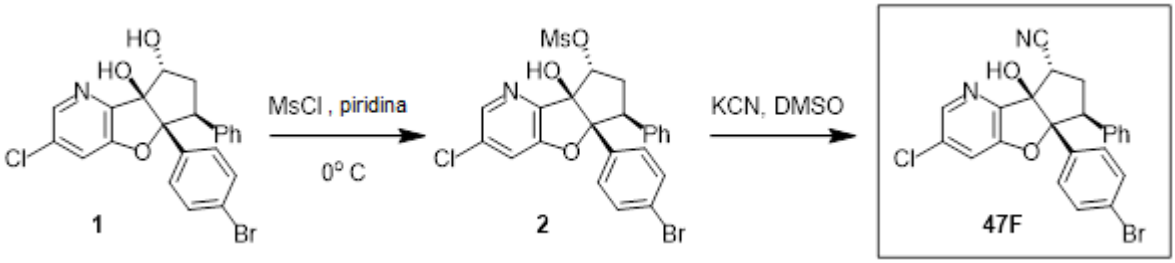
[0401] Rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metilen-6-fenil-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-ona (11 mg, 0.02 mmol) y malonato de dimetilo (0.01 mL, 0.11 mmol) se disolvieron en metanol seco (0.5 mL). Se añadió metóxido sódico (0.01 mL, 0.07 mmol) gota a gota a través de una jeringa y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se neutralizó mediante la adición de 2 gotas de ácido clorhídrico 6M. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). El material orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó rac-dimetil 2-[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-7-il]metil]propanodioato (Cpd. N° 46F) como un sólido

blanquecino. Rendimiento: 71%. MS (ESI) m/z 602.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 6H), 7.22-7.09 (m, 4H) 6.98-6.90 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H) 3.80 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 2H), 3.74-3.54 (m, 8 H), 3.42-3.27 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H).

Ejemplo 47

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 47F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (2)

[0402] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 558 mg, 10.9

mmol) en piridina (9 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.10 mL, 1.31 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó 16 h. Se añadió 0.05 mL adicionales de cloruro de metanosulfonilo y la reacción se agitó durante 24 h adicionales, momento en el que la mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo. El material acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con sulfato de cobre acuoso 3 M (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para dar rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (2) como un residuo blanquecino. Rendimiento 39%. MS (ESI) m/z 538.1[M+1]$^+$.

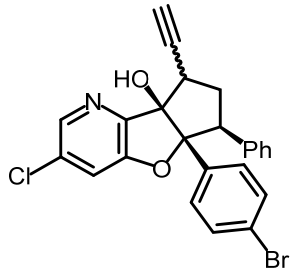
Síntesis de rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 47F)

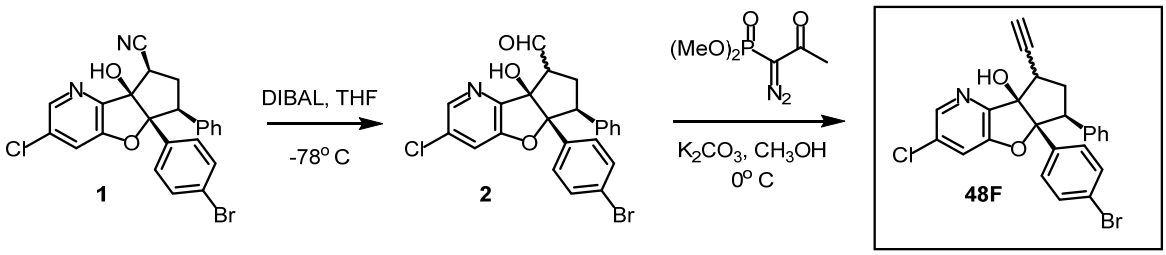
[0403] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (2, 242 mg, 0.45 mmol) en dimetilsulfóxido (2 mL) se añadió cianuro

de potasio (294 mg, 4.51 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2.5 h la mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró a través de celite, se colocó en un tubo de ensayo y se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 47F). Rendimiento: 85%; MS (ESI) m/z 468.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 1H), 7.22-7.04 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08-6.94 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 13.1, 11.8, 7.6 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.25 (td, J = 7.1, 0.6 Hz, 1H).

Ejemplo 48

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 48F)





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

[0404] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (75 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (1 mL) a-78 °C se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (0.32 mL, 0.32 mmol) gota a gota. Después de 30 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, luego se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 3M. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y sal de Rochelle acuosa saturada (10 mL). Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). El material orgánico combinado se lavó con sal de Rochelle acuosa saturada (10 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo

proporcionó una mezcla inseparable de aldehídos epímeros que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 470.0[M+1]$^+$.

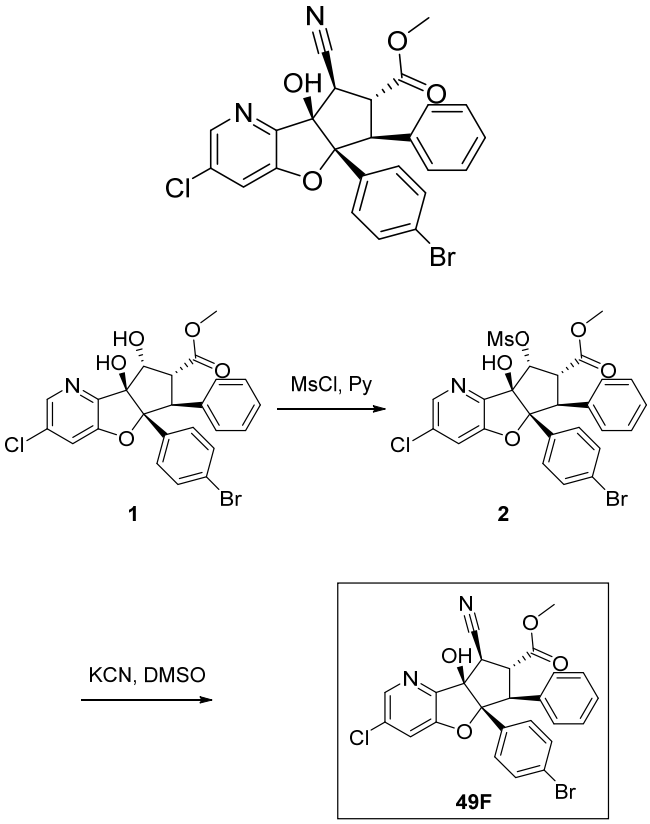
Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 48)

[0405] Una solución que contiene una mezcla de aldehídos epímeros en c-8 rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-carbaldehído (50 mg) y metanol (1 mL) se enfriaron a 0 °C y se añadió 1-diazo-1dimetoxifosforil-propano-2-ona (reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons, 0.76 mL, 0.53 mmol) seguido de carbonato de potasio (208 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recolectó en diclorometano (5 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar una mezcla 3: 1 de alquinos rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 48). MS (ESI)

m/z 468.2[M+1]$^+$; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) diastereómero principal: δ 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H). 7.33-7.19 (m), 7.19-7.06-(m), 7.06-6.98 (m), 6.98-6.90 (m), 3.70-3.56 (m, 2H), 2.77-2.59 (m, 3H). Diastereómero menor: δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m), 7.19-7.06 (m), 7.06-6.98 (m), 6.98-6.90 m) 4.28 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 12.8, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

Ejemplo 49

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 49F)



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

[0406] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 200 mg, 0.39 mmol) en piridina (4 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.04 mL, 0.46 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más cloruro de metanosulfonilo (0.04 mL, 0.46 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla resultante se concentró, se volvió a diluir con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo/hexano= 0-40%) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a.-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 201 mg, 87%; MS (ESI) m/z 596.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.20-7.04 (m, 5H), 7.03-6.91 (m, 2H),

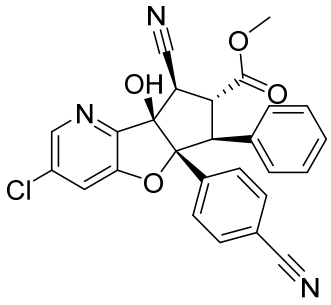
6.76 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.69 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).

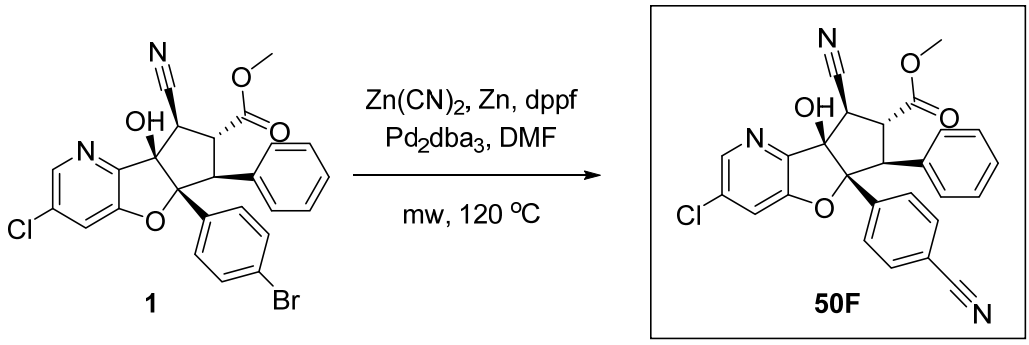
Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 49F)

[0407] Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2, 81 mg, 0.14 mmol) y cianuro de potasio (18 mg, 0.27 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (0.50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se purificó en HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua= 15-75%) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 49F) como rosa sólido. Rendimiento: 45 mg, 63%; MS (ESI) m/z 527.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.03 (m, 4H) 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.76 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H).

Ejemplo 50

Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 50F)





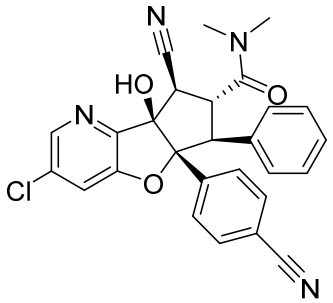
Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 50F)

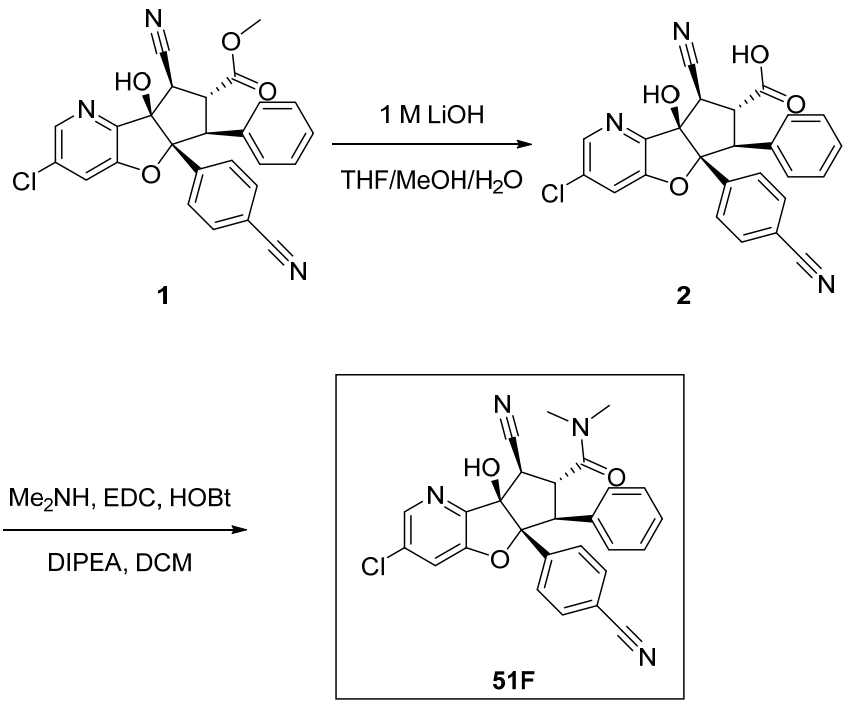
[0408] Una suspensión de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 450 mg, 0.86 mmol), zinc (30 mg, 0.47 mmol) y cianuro de zinc (322 mg, 2.74 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y agua (1 mL) se purgaron con argón durante 5 minutos. Se añadió Dppf (45 mg, 0.08 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (47 mg, 0.05 mmol). La reacción se calentó en el microondas a

120 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo/hexanos= 0-35%) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 50F) como un sólido blanco. Rendimiento: 400 mg, 99%; MS (ESI) m/z 472.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76-7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (dt, J = 4.9, 1.8 Hz, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.54 (s, 3H).

Ejemplo 51

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 51F)





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

[0409] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (15 mg, 0.03 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (1 mL) se añadió hidróxido de litio 2 M (1 mL, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 m. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y los compuestos volátiles orgánicos se evaporaron. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

concentraron. El producto crudo se usó para el siguiente paso sin más purificación. Rendimiento: 15 mg, crudo; MS (ESI) m/z 458.2[M+1]$^+$.

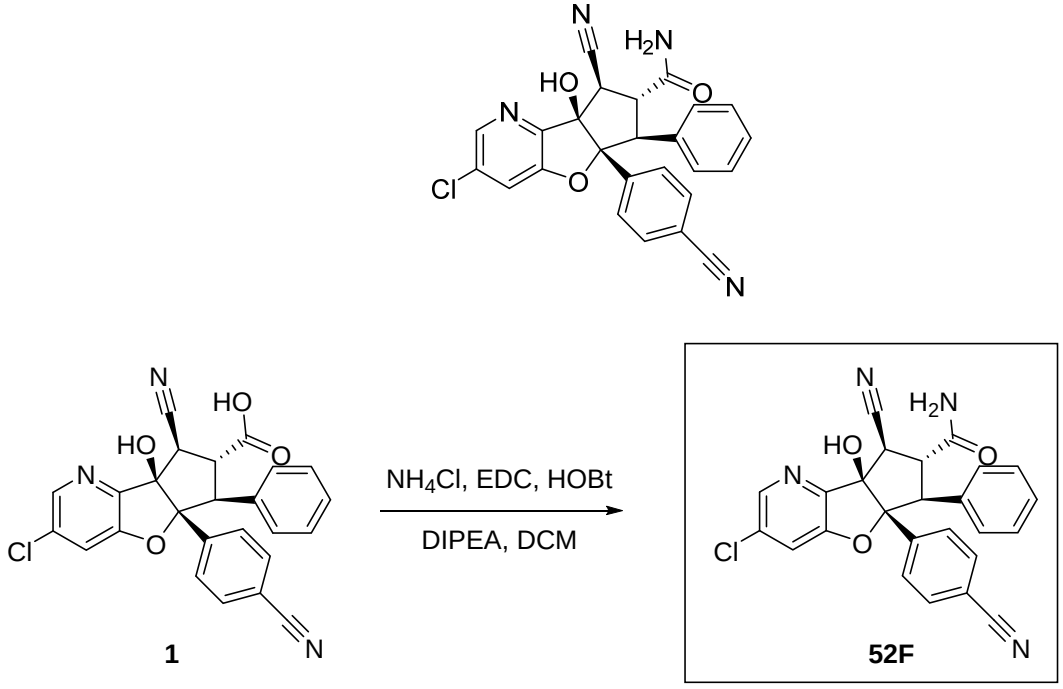
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 51F)

[0410] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (2, 30 mg, 0.07 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (39 mg, 0.20 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (31 mg, 0.20 mmol) en diclorometano (4 mL) a 0 °C se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.08 mL, 0.46 mmol) y clorhidrato de N-metilmetanamina (11 mg, 0.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano= 0-60%), seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua = 15-60%) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-N,N-dimetil-6-

fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 51F) como un sólido blanco. Rendimiento: 13.7 mg, 43%; MS (ESI) m/z 485.5[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 12.7, 10.4 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 52

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 52F)



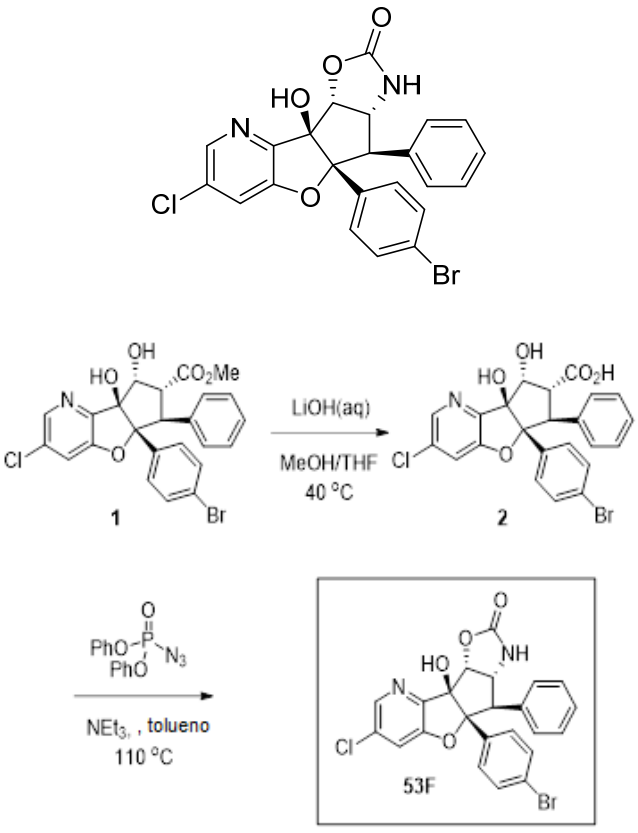
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 52F)

[0411] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (30 mg, 0.07 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (38 mg, 0.20 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0.20 mmol) y cloruro de amonio (9 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano = 0-50%) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-cloro-8-ciano-5a-(4-cianofenil))-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 52F) como un sólido blanco. Rendimiento: 16 mg, 53%; MS (ESI) m/z 457.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.09 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 6.95 (dd, J = 6.8,

2.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.3, 10.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 13.3 Hz, 1H).

Ejemplo 53

Rac-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2H-oxazolo [4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2-ona (Cpd. N° 53F)



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

[0412] A rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 111 mg, 0.22 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (1 mL) a temperatura ambiente se añadió 2 M hidróxido de litio (1.6 mL, 3.2 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante otras 1.5 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (1.8 mL) y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El material crudo fue puro por LCMS y se usó en el siguiente paso sin más purificación. Rendimiento: 120 mg, crudo; MS (ESI) m/z 502.0$[M+1]^+$.

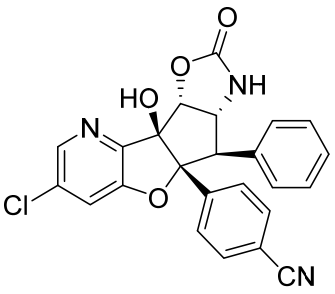
Síntesis de rac-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2H-oxazolo[4”,5”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-2-ona (Cpd. N° 53F)

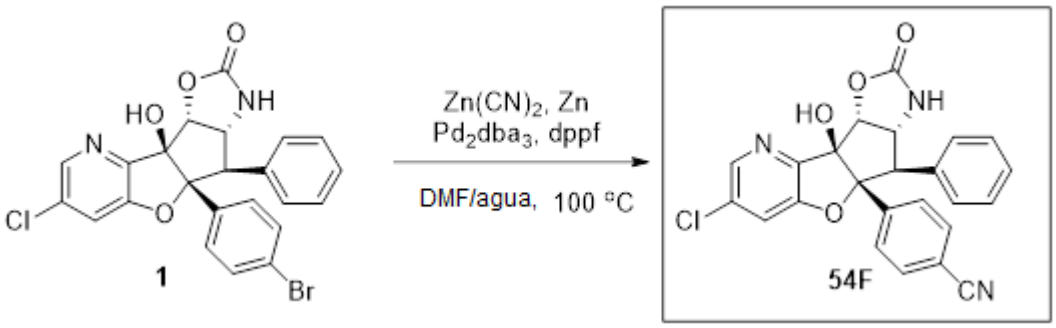
[0413] Al producto crudo rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxílico (2, 108 mg, 0.215 mmol) en tolueno (2 mL) a temperatura ambiente se añadió tamices moleculares (40 mg), difenilfosforilazida (60 µL, 0.28 mmol) y trietilamina (46 µL, 0.33 mmol) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 m, luego a 110 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, metanol al 0-10%/diclorometano) seguida de HPLC preparativa repetida (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) proporcionó rac-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2H-oxazolo [4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2-ona (Cpd. N° 53F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 24 mg, 22%; MS (ESI) 499.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz , 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01-6.69 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 9.3, 9.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H).

Ejemplo 54

Rac-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8aH-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 54F)





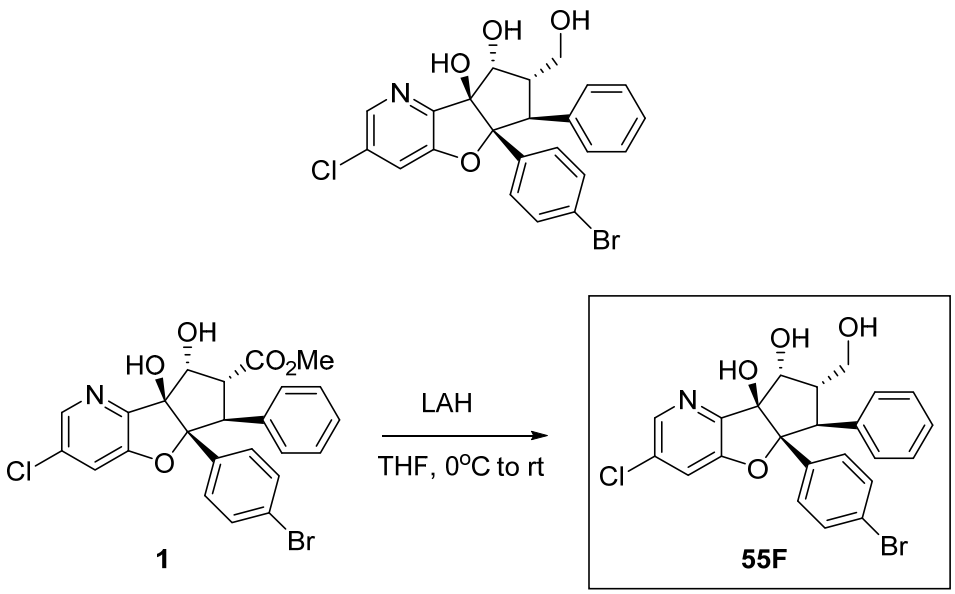
Síntesis de rac-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8aH-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 54F)

[0414] En un vial de microondas de 0.5-2 mL de rac-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-bromofenil)-6-cloro-3b-hidroxi-9-fenil-1,3a,3b,8a,9,9a-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]-furo[3,2-b]piridina-2-ona (1, 13.7 mg, 0.0274 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL) y agua (0.1 mL). Se añadió cianuro de zinc (10.8 mg, 0.092 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4.6 mg, 0.0083 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3.8 mg, 0.0042 mmol) y la mezcla se incubó a 100 °C durante

30 minutos, luego durante otros 15 minutos. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. A continuación, las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + 0.1% de ácido trifluoroacético) proporcionó rac-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-cloro-3b-hidroxi-2-oxo-9-fenil-1,2,3a,3b,9,9a-hexahidro-8aH-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 54F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 5.6 mg, 46%; MS (ESI) 445.9$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 9.9, 8.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.9 Hz, 1H).

Ejemplo 55

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 55F)



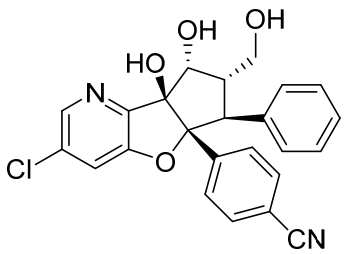
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 55F)

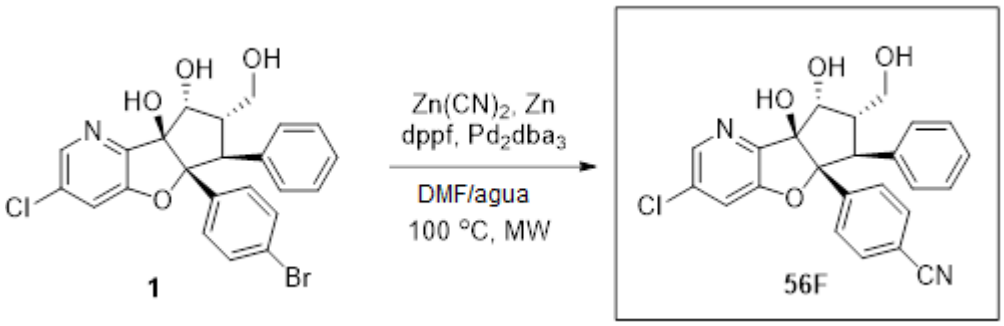
[0415] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 320 mg, 0.619 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (LAH)) (27 mg, 0.71 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente. Después de otra hora y media, se añadió otros 13 mg (0.34 mmol) de LAH, y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de otros 30 minutos, se añadió otros 13 mg (0.34 mmol) de LAH. Después de 3 h (tiempo de reacción total), se añadió cuidadosamente agua y salmuera, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres

veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano, producto eluido a 5% de metanol). Rendimiento: 165 mg, aproximadamente 90% puro, aproximadamente 49% de rendimiento; se repurificaron aproximadamente 25 mg de este material por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 55F) como un sólido blanco esponjoso. MS (ESI) m/z 487,9$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-6.97 (m, 7H), 4.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.6, 9.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H).

Ejemplo 56

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 56F)





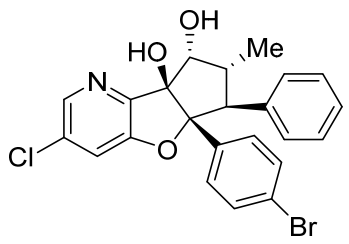
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 56F)

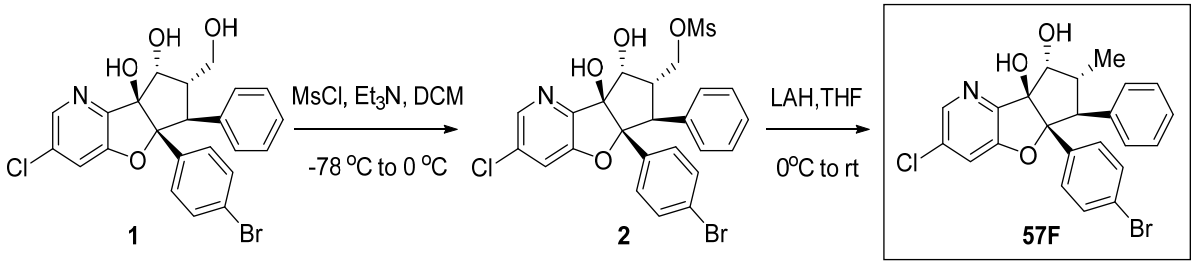
[0416] En un vial de microondas de 0.5-2 mL de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 24.7 mg, 0.0505 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.50 mL) y agua (0.05 mL). Se añadió cianuro de zinc (19 mg, 0.16 mmol) y zinc (1.8 mg, 0.028 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.7 mg, 0.0049 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2.8 mg, 0.0030 mmol) y la mezcla se incubó a 100 °C durante 30 minutos. Luego la

mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (sílice, metanol/diclorometano, producto eluido en metanol al 5%) y posteriormente por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0.1%) proporcionó rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 56F). Rendimiento: 15.5 mg, 71%; MS (ESI) m/z 435.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14-6.96 (m, 5H), 4.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.7, 9.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H).

Ejemplo 57

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 57F)





Síntesis de Rac-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metanosulfonato de metilo (2)

[0417] En un vial secado a la llama, rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 60 mg, 0.12 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadió trietilamina (0.13 mL, 1.3 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (10.5 µL, 15.5 mg, 0.135 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se calentó hasta 0 °C. Se añadió otros 4 µL (6 mg, 0.05 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos (la conversión se controló por TLC). Luego la reacción se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto crudo 2 así obtenido se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 566.0$[M+1]^+$.

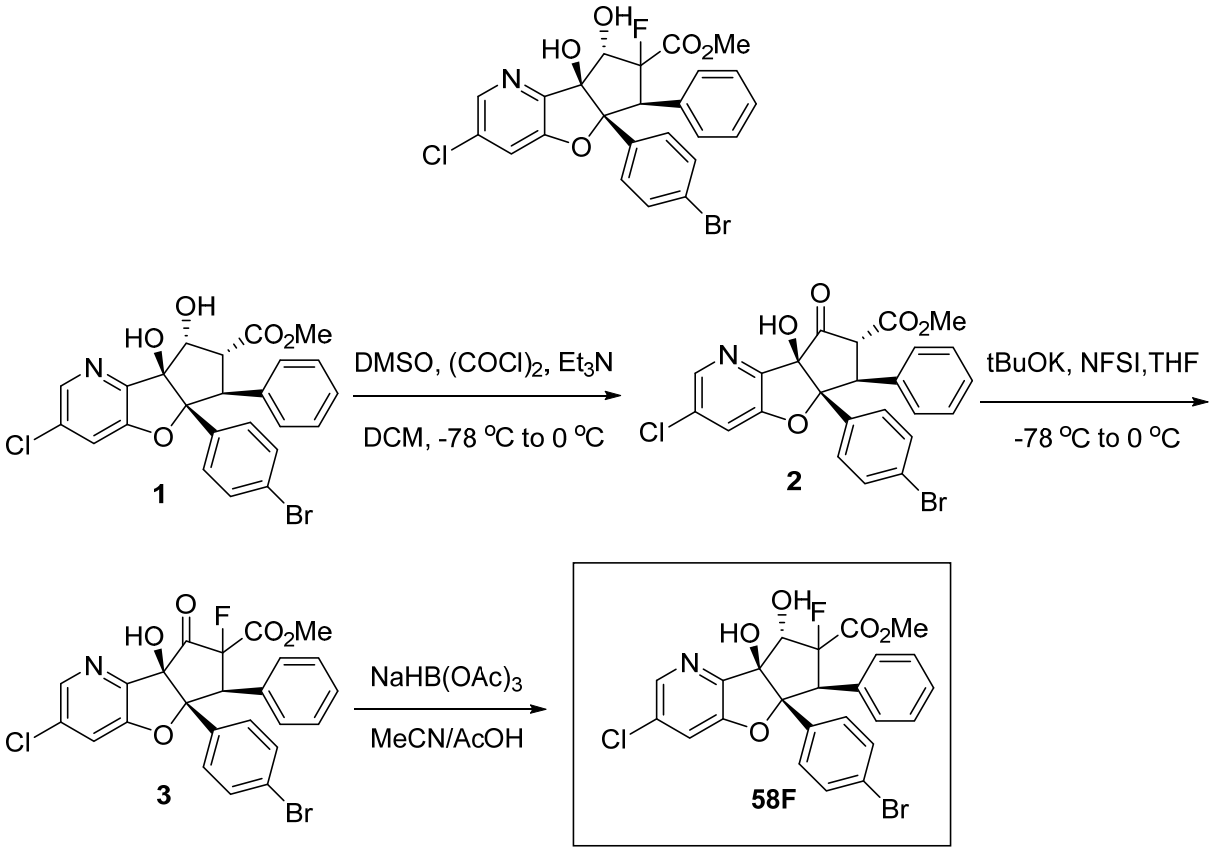
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 57F)

[0418] En un matraz secado a la llama, Rac-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metilo metanosulfonato (2, aproximadamente 69 mg, 0.12 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1.2 mL) y se enfrío a 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (LAH) (5.1 mg, 0.13 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 20 minutos, se añadió otros 6.5 mg (0.17 mmol) de LAH, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de otra hora y 25 minutos, se añadió otros 6 mg (0.16 mmol) de LAH. Después de 2.5 h (tiempo de reacción total), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua cuidadosamente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. Luego las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna repetida (sílice, metanol/diclorometano, producto eluido a 4% de metanol, seguido de acetato de etilo/hexano, producto eluido a 50% de acetato de etilo). El producto así obtenido se volvió a purificar mediante HPLC (C18, acetonitrilo/agua + 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-

bromofenil)-3-cloro-7-metil-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 57F) como un mullido Sólido blanco. Rendimiento: 6.5 mg, 11%, 2 pasos; MS (ESI) m/z 472.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 4H) 7.04-7.01 (m, 3H), 4.27 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 58

Rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 58F)



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

[0419] A cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 0.86 mL, 1.7 mmol) en diclorometano (8 mL) a-78 °C se añadió dimetilsulfóxido (0.14 mL, 0.15 g, 2.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 726 mg, 1.40 mmol) en 8 mL de diclorometano y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió trietilamina (1.1 mL, 0.80 g, 7.9 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente en 1.5 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0% a 100% de acetato de etilo/hexano, luego de 0% a 10% de metanol/diclorometano). Rendimiento: 217 mg, 38%; MS (ESI) m/z 514.1$[M+1]^+$.

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

[0420] El material de partida rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2, 88 mg, 0.17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1.2 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio (25 mg, 0.22 mmol) en 0.2 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos, luego a 0 °C durante 5 minutos, luego se enfrió nuevamente a -78 °C. Se añadió N-fluorobencenosulfonimida (70 mg, 0.22 mmol) en 0.3 mL de tetrahidrofurano y la mezcla se calentó lentamente a 0 °C en 2 h y se agitó a esta temperatura durante 1 h más. Se añadió otros 12 mg (0.038 mmol) de N-fluorobencenosulfonimida en 0.05 mL de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante algunos minutos más hasta que se completó la reacción. Luego se añadió 2 mL de solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El material crudo contenía el producto deseado (MS (ESI) m/z 532.1$[M+1]^+$) y se usó directamente en el siguiente paso.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-

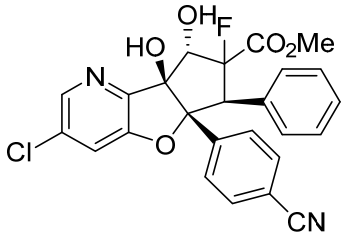
6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 52)

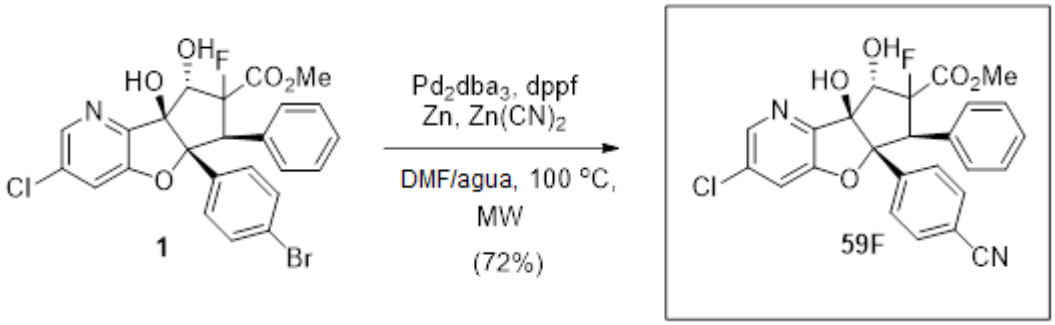
[0421] El material de partida crudo rac-metilo (5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3, producto crudo de la etapa anterior) se disolvió en acetonitrilo (1.7 mL) y ácido acético (1.7 mL), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (362 mg, 1.71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min se observó la conversión completa por LCMS. Se añadió cuidadosamente agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido a 55% de acetato de etilo) dio 59 mg de material, que se repurificó por HPLC (C18, acetonitrilo/agua + 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 58F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 39.5 mg, 43%, dos pasos; MS (ESI) m/z 534.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.35 (d, J =

9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 5.33 (d, J = 29 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 22 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 59

Rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 59F)





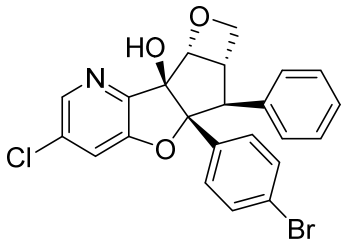
Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 59F)

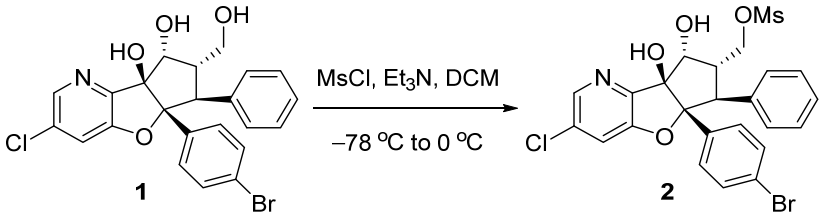
[0422] En un vial de 0.5-2 mL de MW rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 56 mg, 0.10 mmol) se disolvió en N,N-

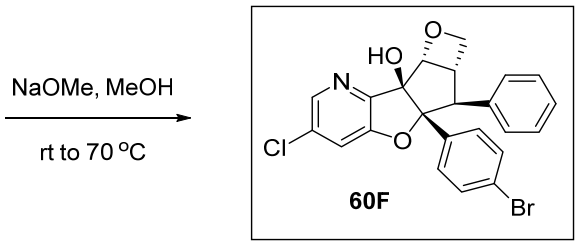
dimetilformamida (1.5 mL) y agua (0.15 mL). Se añadió cianuro de zinc (40 mg, 0.34 mmol) y zinc (2.7 mg, 0.042 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (11.6 mg, 0.0209 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (9.6 mg, 0.010 mmol) y la mezcla se incubó a 100 °C durante 30 minutos. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano una vez más. A continuación, las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido a 6% de acetato de etilo) proporcionó rac-metilo (5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-fluoro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 59F) como sólido blanquecino. Rendimiento: 36.5 mg, 72%; MS (ESI) m/z 481.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, 8.6 Hz, 2H, sistema AB), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H, AB-sistema), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 28.6 , 7.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H).

Ejemplo 60

Rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-8b (2H)-ol (Cpd. N° 60F)







Síntesis de Rac-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metanosulfonato de metilo (2)

[0423] En un vial secado a la llama, rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 64 mg, 0.13 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se

añadió trietilamina (0.14 mL, 0.14 g, 1.3 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11.5 µL, 17.0 mg, 0.149 mmol) y la mezcla se agitó a-78 °C durante 30 minutos, luego se calentó hasta 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. Luego la reacción se apagó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso. MS (ESI) m/z 566.2$[M+1]^+$.

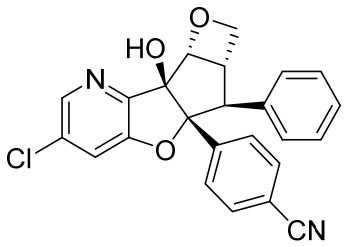
Síntesis de rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-8b (2H)-ol (Cpd. N° 60F)

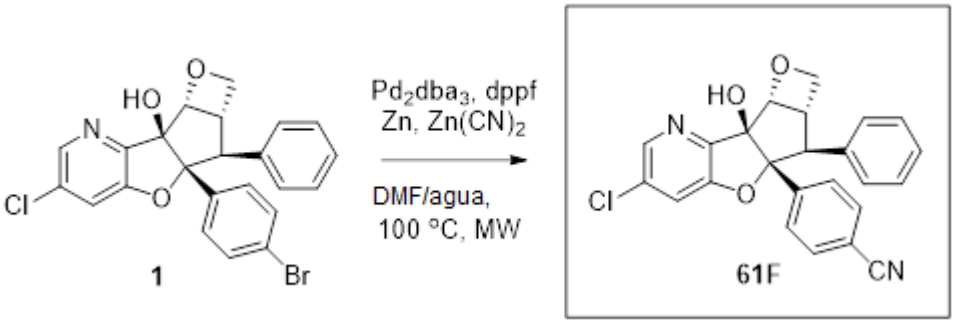
En un vial secado a la llama, rac ((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)metil metanosulfonato (2, producto crudo de la etapa anterior, aproximadamente 74 mg, 0.13 mmol) se disolvió en metanol (2.6 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió metanolato sódico (25% en metanol, 0.30 mL, 1.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla se calentó a 50 °C. Después de otros 20 minutos, la mezcla se calentó a 75 °C. Después de otros 30 minutos, la conversión completa se observó

mediante LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido a 45% de acetato de etilo) proporcionó rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenilo.-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-8b (2H))-ol (Cpd. N° 60F) como un sólido blanco. Rendimiento: 30.9 mg, 50%, dos pasos; MS (ESI) m/z 470.1[M+1]$^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H).

Ejemplo 61

Rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-8b(2H)-ol (Cpd. N° 61F)





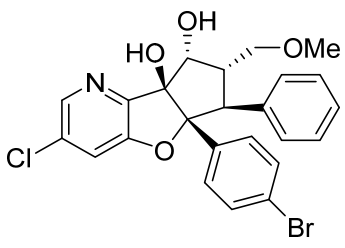
Síntesis de rac-4-((2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-2a,3,8b,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-3a(2H)-il)benzonitrilo (Cpd. N° 61F)

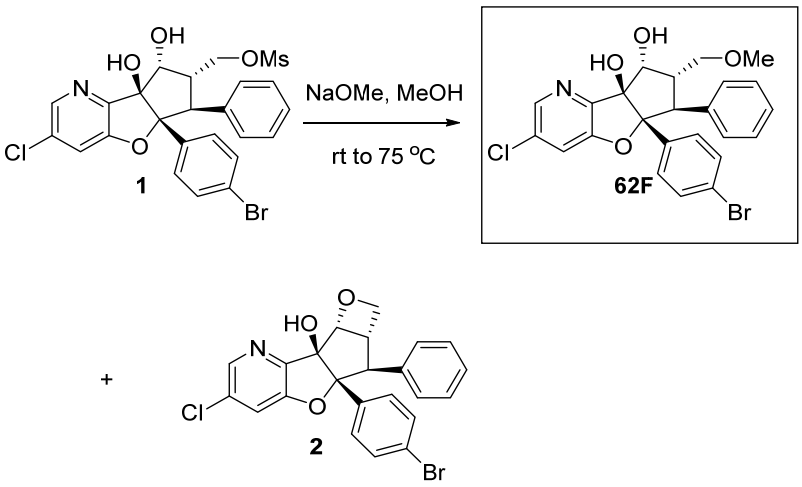
[0424] En un vial de 0.5-2 mL de MW rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-8b(2H)-ol (1, 21.8 mg, 0.046 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.7 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (18.2 mg, 0.155 mmol) y zinc (1.2 mg, 0.018 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (5.1 mg, 0.0092 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4.2 mg, 0.0046 mmol) y la mezcla se incubó a 100 °C durante 30 minutos. Luego la

mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano una vez más. A continuación, las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, hexano/acetato de etilo, producto eluido a 55% de acetato de etilo) proporcionó rac-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenilo-2a,3,3a,8c-tetrahidrooxeto[3″,2″:4′,5′]ciclopenta[1′,2′:4,5]furo[3,2-b]piridin-8b (2H))-ol (Cpd. N° 61F) como un sólido blanco. Rendimiento: 7.8 mg, 40%; MS (ESI) m/z 417.0[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H).

Ejemplo 62

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 62F)





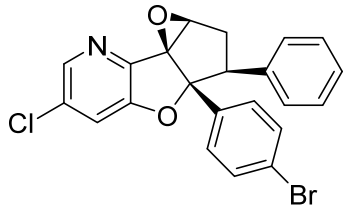
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 62F)

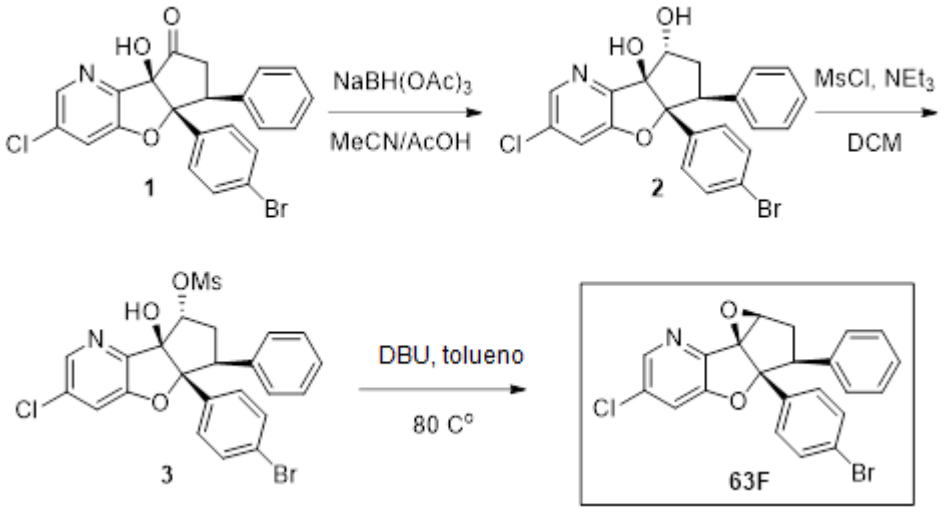
[0425] En un vial secado a la llama, el producto crudo Rac-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-il)-metil metanosulfonato (1, aproximadamente 266 mg, 0.469 mmol) se disolvió en metanol (9.4 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió metanolato sódico (25% en metanol, 1.1 mL, 4.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla se calentó a 50 °C. Después de otros 15 minutos, la mezcla se calentó a 75 °C. Después de otros 25 minutos, se observó la conversión completa por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La

purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano) seguida de TLC preparativa repetida (sílice, acetato de etilo/Hexano = 2/1, luego diclorometano/metanol = 9/1) proporcionó rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metoximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 62F) como un sólido blanco. Rendimiento: 7.1 mg, 3%); MS (ESI) m/z 502.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 δ 7.08 (m , 4H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 5.6 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

Ejemplo 63

Rac-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2”,3”:1’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridina (Cpd. N° 63F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2)

[0426] El material de partida rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 200 mg, 0.438 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.2 mL) y ácido acético (2.2 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (928 mg, 4.38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió cuidadosamente agua y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido a 50% de acetato de etilo) proporcionó rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2) en forma de

un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 201 mg, 100%; MS (ESI) m/z 458.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (3)

[0427] En un matraz secado a la llama, rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2, 20 mg, 0.044 mmol) se disolvió en diclorometano (0.5 mL). Se añadió trietilamina (0.05 mL, 0.5 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4.8 µL, 7.1 mg, 0.062 mmol), y la mezcla se agitó a-78 °C durante 30 minutos, luego se calentó hasta 0 °C. Se añadió otros 5 µL (7 mg, 0.06 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, seguido de otros 2 µL (3 mg, 0.03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. Después de 1h 10 min (tiempo de reacción total), la reacción se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido a 50% de acetato de etilo) para dar rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-

il metanosulfonato (3). Rendimiento: 17.7 mg, 76%, sólido blanco.

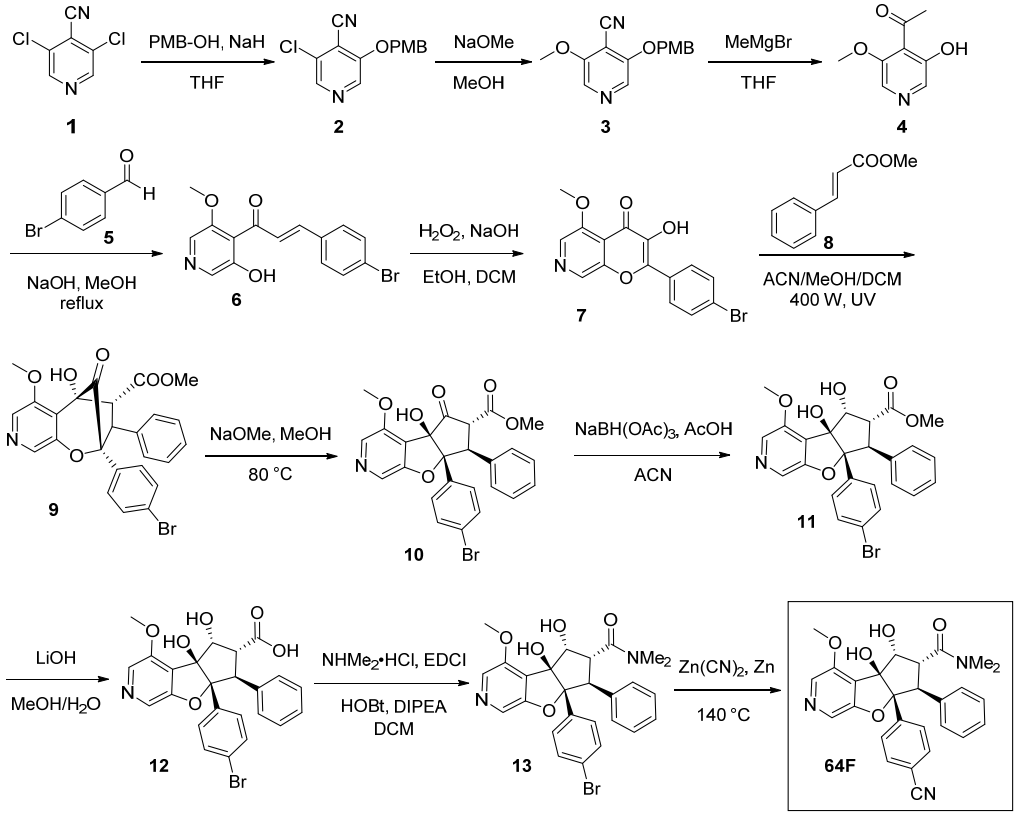
Síntesis de rac-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina (Cpd. N° 63F)

[0428] En un vial secado a la llama, rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (3, 17.7 mg, 0.033 mmol) se disolvió en tolueno (0.5 mL). Se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (25.0 µL, 25.5 mg, 0.168 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 45 minutos, y luego se calentó hasta 65 °C. Después de otros 45 minutos, la mezcla se calentó a 80 °C. Después de otros 45 min, se añadió otros 25 µL (25.5 mg, 0.168 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y se continuó la agitación a 80 °C durante otros 15 minutos. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano, producto eluido a 30% de acetato de etilo) y TLC preparativa posterior (sílice, acetato de etilo/hexano = 1/1) proporcionó rac-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-

fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2",3": 1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridina (Cpd. N° 63F) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.0 mg, 28%; MS (ESI) m/z 440.0[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m , 5H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 12.1, 9.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.8, 9.3, 3.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.8, 12.1 Hz, 1H).

Ejemplo 64

(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 64F)



Síntesis de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (2)

[0429] A una solución de 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (1, 15.00 g, 87.20 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL) a 0 °C, se añadió hidruro sódico al 60% (6.90 g, 174.40 mmol) seguido de la adición de (4-metoxifenil) metanol (13.20 g, 95.70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi) isonicotinonitrilo (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 18.0 g, 75%; MS (ESI) m/z 275.16$[M+1]^+$.

Síntesis de 3-metoxi-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (3)

[0430] A una solución de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (2, 14.00 g, 51.10 mmol) en metanol (160 mL), se añadió metóxido de sodio (25% en metanol, 20 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 3-metoxi-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 6.3 g, 45%; MS (ESI) m/z 271.23$[M+1]^+$.

Síntesis de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (4)

[0431] A una solución de 3-metoxi-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (3, 6.30 g, 23.30 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 mL) a 0 °C, se añadió bromuro de metil magnesio (69.90 mL, 209.73 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 6 M a pH ~ 3 y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), agua (50 mL) y se alcalinizó con NaHCO3Hasta pH ~ 10. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 60% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (4)

como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.0 g, 51.2%; MS (ESI) m/z 168.17[M+1]$^+$.

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (6)

[0432] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (4, 2.00 g, 11.90 mmol) en metanol (10 mL), se añadió hidróxido de sodio (1.40 g, 35.90 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (5, 2.19 g, 11.90 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 10 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.2 g, 76.0%; MS (ESI) m/z 334.14[M+1]$^+$.

Síntesis de (2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (7)

[0433] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (6, 4.60 g, 13.80 mmol) en etanol (70 mL) y diclorometano (10 mL) a 0 °C, se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (39 mL, 96.60 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al

30% (9.80 mL, 96.60 mmol) La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó a vacío para proporcionar (2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (7) como un sólido amarillo Rendimiento: 1.4 g, 29.2%; EM (ESI) m/z 348.07$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (2R,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanoxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato (9)

[0434] Una solución de (2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (7, 1.40 g, 4.04 mmol) y cinamato de metilo (8, 6.53 g, 10.40 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió a 400 vatios de luz UV durante 18 h. finalización, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2R,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-

metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxipino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (9) como un sólido marrón oscuro. Rendimiento: 1.80 g, crudo.

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

[0435] El compuesto crudo rac-metilo (2R,4R,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridin-4-carboxilato (9, 1.80 g) se suspendió en metanol (25 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (15 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (10) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.4 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (11)

[0436] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (3.40 g, 16.50 mmol), rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (10, 1.40 g, 2.75 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadió ácido acético (1.65 g, 27.50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b, 6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (11) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.70 g, 50.0%; MS (ESI) m/z 512.2$[M+1]^+$.

Síntesis de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (12)

[0437] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-

tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (11, 0.70 g, 1.30 mmol) en metanol y agua (3: 1, 20 mL), se añadió hidróxido de litio (0.32 g, 13.60 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (12) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.53 g, 77.3%; MS (ESI) m/z 498.08$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (13)

[0438] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (12, 0.53 g, 1.00 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.49 g, 3.10 mmol), hidroxibenzotriazol (0.48 g, 3.10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.82 g, 6.30 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.43 g, 5,20 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 28 h a temperatura ambiente. Después

de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 60-70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (13) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.38 g, 68%; MS (ESI) m/z 525.24$[M+1]^+$.

Síntesis de (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 64F)

[0439] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (13, 0.38 g, 0.73 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.51 g, 4.40 mmol) y polvo de zinc (0.005 g, 0.08 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8 mg, 0.0014 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (19 mg, 0.021 mmol) a la

reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 140 °C para 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (rac-Cpd. N° 64F) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [quiralpak IB (4.6 x 250) mm]. Rendimiento: 0.169 g, 49% (mezcla racémica)

Pico 1 (31 mg), $[\alpha]_D$ + 89.6 ° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 7.796 min, ee > 99%

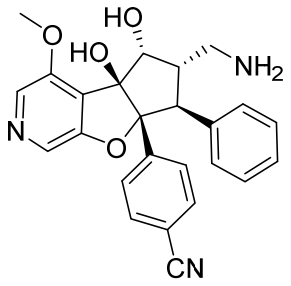
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7,3Hz, 2H), 6.94 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 472.43$[M+1]^+$; Pureza: 99.32%

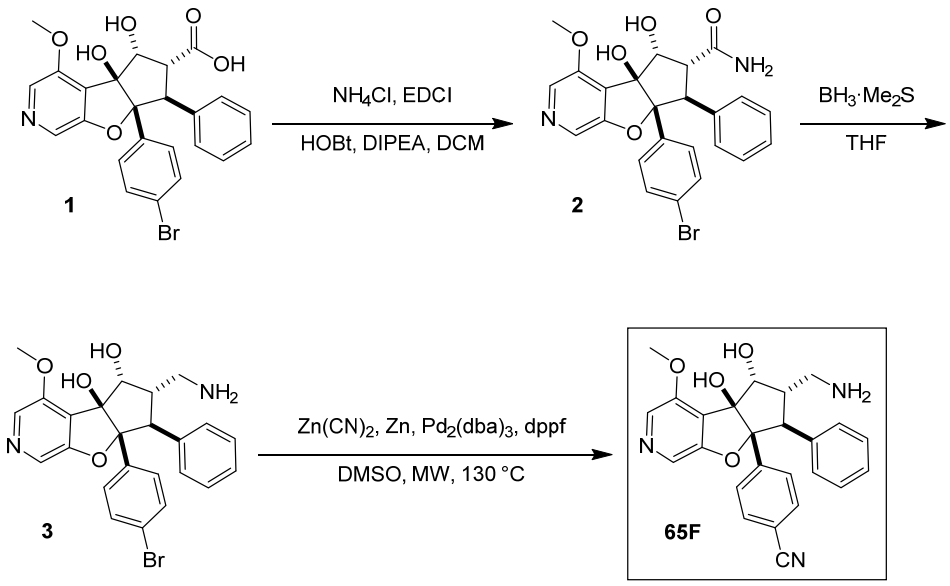
Pico 2 (Cpd. N° 64F, 26 mg), $[\alpha]_D$-89.5 ° (c 0.1, $CHCl_3$), Rt = 10.192 min, ee > 99%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.94 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 472.43$[M+1]^+$; Pureza: 99.04%.

Ejemplo 65

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 65F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (2)

[0440] A una suspensión de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.50 g, 5.02 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (1.92 g, 10.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.95 g, 15.05 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos, luego se añadió cloruro de amonio (322 mg, 6.02 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (60 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se

purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 20:1 a 10:1) para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (2) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.00 g, 80%; MS (ESI) m/z 497.0[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 8H), 5.69 (s, 1H), 5.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0441] A una suspensión de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2, 2.00 g, 4.02 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 4.02 mL) a 0 °C y la mezcla se calentó a 60 °C durante 0.5 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con metanol (20 mL) y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo, que se trituró en hexano/diclorometano (10/1, 20 mL) y se separó por filtración sólido para dar rac (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.20 g, 62%; MS (ESI) m/z 483.1[M+1]$^+$.

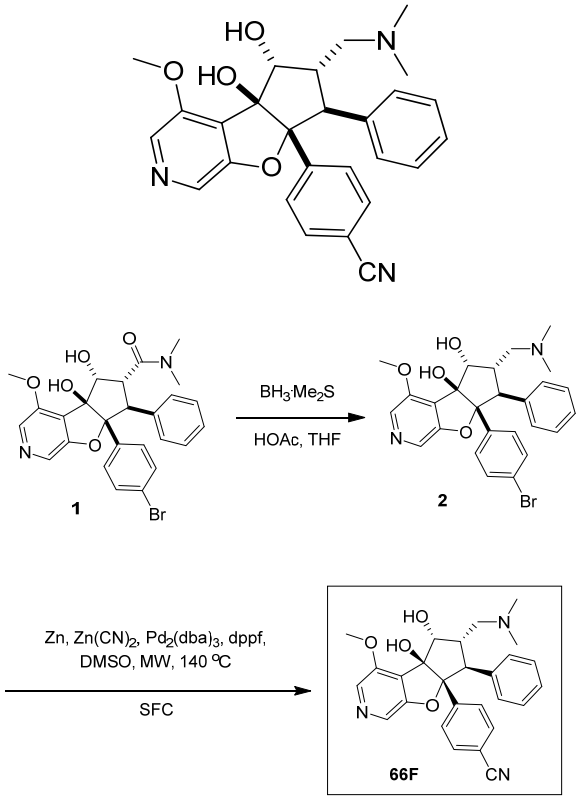
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 65F)

[0442] Una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 500 mg, 1.03 mmol), polvo de zinc (67 mg, 1.03 mmol), cianuro de zinc (1.21 g), 10.34 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (95 mg, 103.4 µmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (57 mg, 103.4 µmol) en dimetilsulfóxido (4 mL) se agitó a 130 °C bajo nitrógeno a radiación de microondas (150 Psi, 40 W) durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-acetonitrilo]; B%: 40%-70%, 10 min) para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(aminometil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 65F) como un sólido

amarillo claro. Rendimiento: 22 mg, 5%; MS (ESI) m/z 430.1[M+1]$^+$; HPLC: 99.89%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H).

Ejemplo 66

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 66F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0443] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 500 mg, 0.95 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 0.95 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos, luego la mezcla se colocó en reflujo nuevamente a 60 °C durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol= 10:1) mostró que no había material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (2 mL) a 0 °C y la mezcla se sometió a reflujo a 60 °C durante 1 h, la LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase acuosa se ajustó a pH= 7-8 con bicarbonato sódico saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 5). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un

sólido blanco. Rendimiento: 400 mg, 79%; MS (ESI) m/z 510.8[M+1]$^+$.

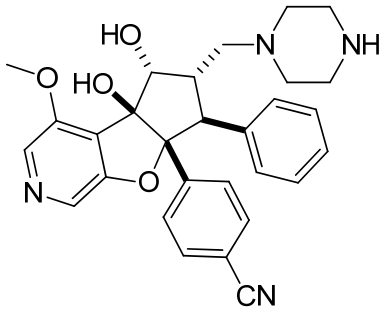
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 66F)

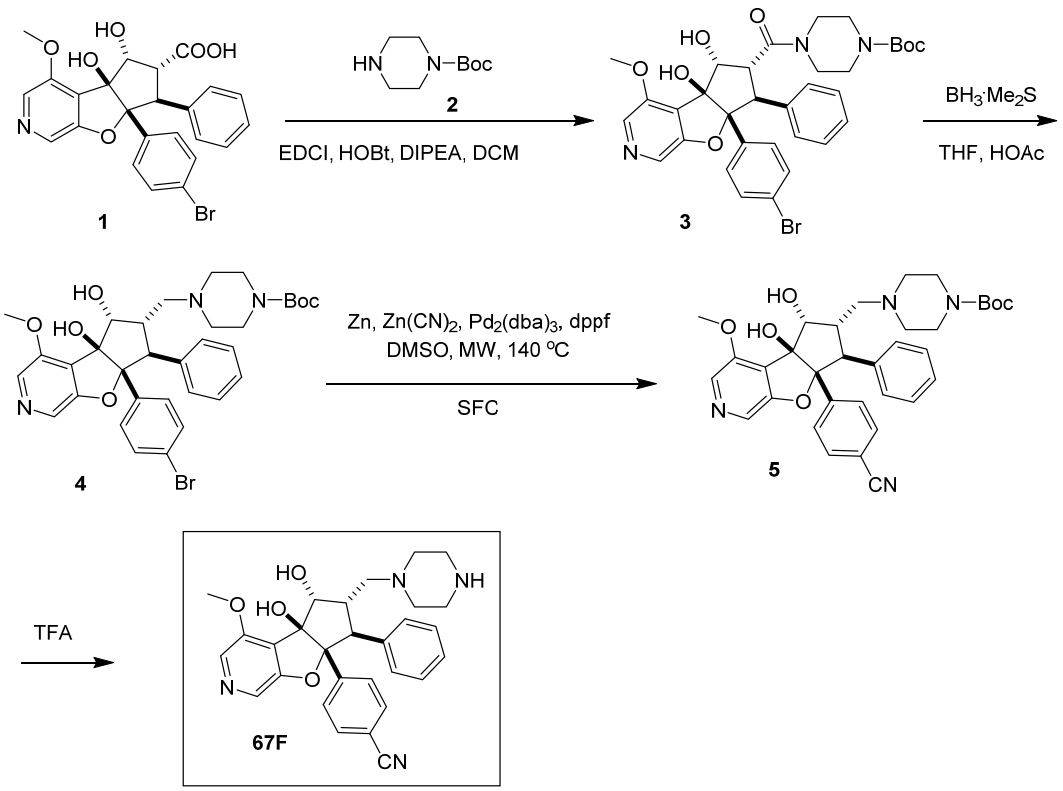
[0444] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 150 mg, 0.29 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (3 mL) se añadió zinc (19 mg, 0.29 mmol), cianuro de zinc (344 mg, 2.93 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16 mg, 0.29 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (17 mg, 0.029 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 w, 140 °C, 150 psi) por 2 h. LCMS mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por columna (diclorometano/metanol = 10:1) para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido marrón. Rendimiento: 120 mg, 89%. Los enantiómeros se separaron mediante columna SFC: AD (250 mm x 30 mm, 10um); fase

móvil: [0.1% de hidróxido de amonio/isopropanol]; B%: 40%-40%, 4 min: 90 min). Pico 1 (Cpd. N° 66F, 17 mg), $[\alpha]_D$ + 2.988° (c 0.08, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ + 20.078° (c 0,5, metanol); Rt = 3.155 min, ee > 98%; MS (ESI) m/z 458.2$[M+1]^+$; HPLC: 98.46%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 5H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.26-2.23 (m, 1H); Pico 2 (21 mg); $[\alpha]_D$-7.394° (c 0.08, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$-11.907° (c 0.5, metanol); Rt = 3.607 min, ee > 98%; MS (ESI) m/z 458.2$[M+1]^+$; HPLC: 97.65%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 5H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.25-2.21 (m, 1H).

Ejemplo 67

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 67F)





Síntesis de rac-terc-butilo 4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carbonil) piperazina-1-carboxilato (3)

[0445] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloruro de hidrógeno (1.20 g, 6.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (813 mg, 6.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.60 g, 12.04 mmol, 2.1 mL) a 0 °C y la mezcla se agitado a 0 °C durante 30 min. Luego

se añadió terc-butil piperazin-1-carboxilato (617 mg, 3.31 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con agua (100 mL x 3). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto rac-terc-butilo 4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carbonil) piperazina-1-carboxilato (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.00 g, 47%; MS (ESI) m/z 668.1[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-terc-butilo 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil) piperazina-1-carboxilato (4)

[0446] A una solución de rac-terc-butilo 4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carbonil)piperazina-1-carboxilato (3, 1.00 g, 1.50 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 1.50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos, luego la mezcla se sometió nuevamente a

reflujo a 60 °C durante 2 h. LCMS mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 mL) a 0 °C y la mezcla se sometió nuevamente a reflujo a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con petróleo/acetato de etilo = 2:1 (20 mL) y se filtró. La torta del filtro se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH= 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto rac-terc-butilo 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil) piperazina-1-carboxilato (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 500 mg, 49%; MS (ESI) m/z 654.4[M+1]$^+$.

Síntesis de terc-butilo 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil) piperazina-1-carboxilato (5)

[0447] A una solución de rac-terc-butilo 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

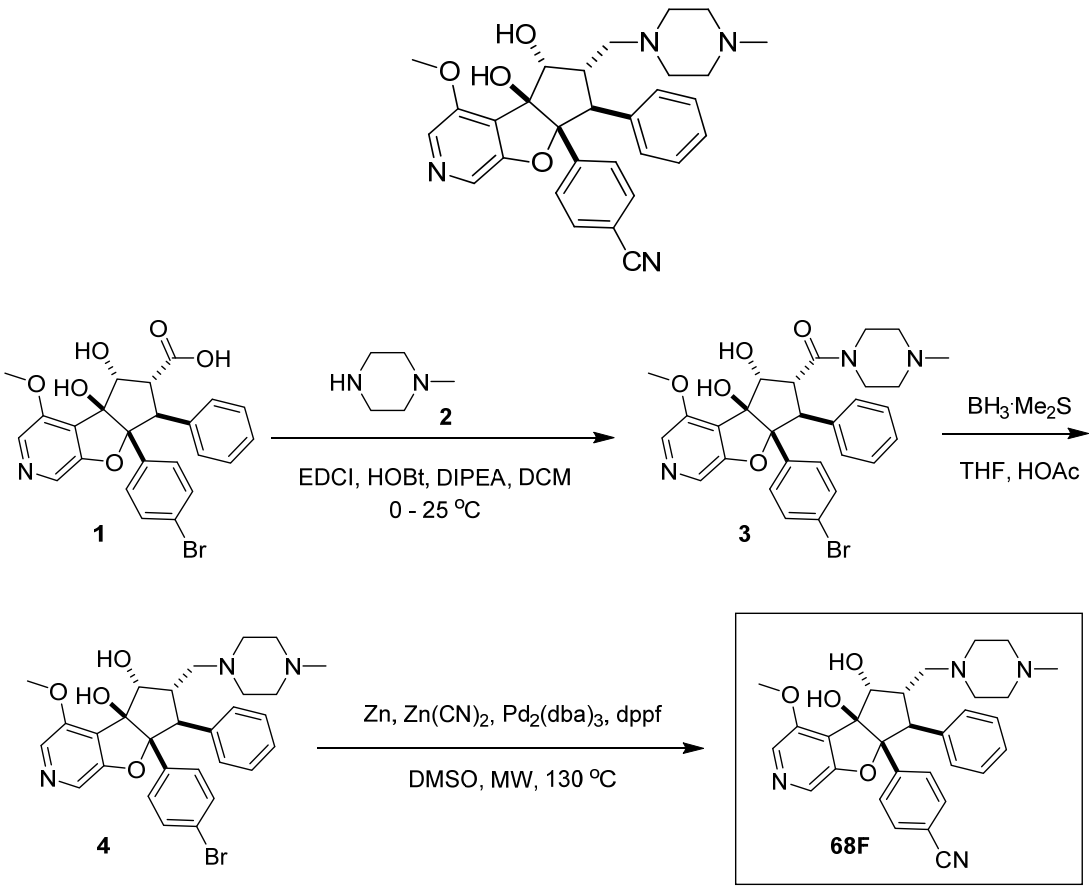
ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato (4, 250 mg, 0.38 mmol) disuelta en dimetilsulfóxido (3 mL) se añadió zinc (25 mg, 0.38 mmol), cianuro de zinc (180 mg, 1.53 mmol) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (21 mg, 0.038 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (22 mg, 38.31 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 w, 140 °C, 150 psi) por 2 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por columna (diclorometano/metanol = 50:1) para dar rac-terc-butilo 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil) piperazina-1-carboxilato como un sólido marrón. Rendimiento: 75 mg, crudo. Los enantiómeros se separaron mediante columna SFC: OD (250 mm x 30 mm, 10um); fase móvil: [NH_3H_2O al 0.1%, metanol]; B%: 25%-25%, 4.3 min.; 200min). Pico 1 (5, 16 mg), MS (ESI) m/z 599.3$[M+1]^+$; Pico 2 (19 mg); MS (ESI) m/z 599.3$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 67F)

[0448] A una solución de tert-butilo 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato (5, 65 mg, 0.11 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (112 mg, 0.65 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. LCMS mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato sódico saturado. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 21.2 mm x 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 23%-53%, 12 min) para producir el producto 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 67F). Rendimiento: 20 mg, 36%. $[\alpha]_D$-5.430° (c 0.08, $CHCl_3$); Rt = 3.515 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 499.2$[M+1]^+$; HPLC: 97.40%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-7.06 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 3H), 5.74 (bs, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 4H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 68

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 68F)



Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (3)

[0449] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a ácido-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.50 g, 5.02 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (1.92 g, 10.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.95 g, 15.05 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Luego se añadió 1-metilpiperazina (2, 553 mg, 5.52 mmol, 0.61 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 11.5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20:1 a 10:1) para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi.-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (4-metilpiperazin-1-il)metanona (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.60 g, 89%; MS (ESI) m/z 580.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.99-6.89 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.21 (d) dd, J = 13.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0450] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (3, 2.60 g, 4.48 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 4.48 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Luego la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con ácido acético (9 mL) y luego se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 mL). La mezcla se lavó con metil t-butil éter (30 mL x 3). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il))metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.00 g, 79%; MS (ESI) m/z 566.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H) 7.03-6.97 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (d, J = 14.0

Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.46-2.26 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 1H).

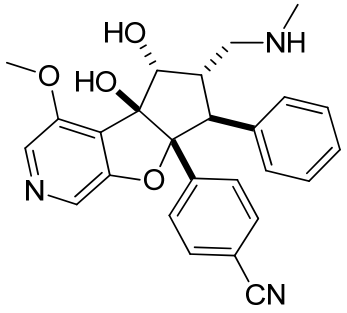
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 68F)

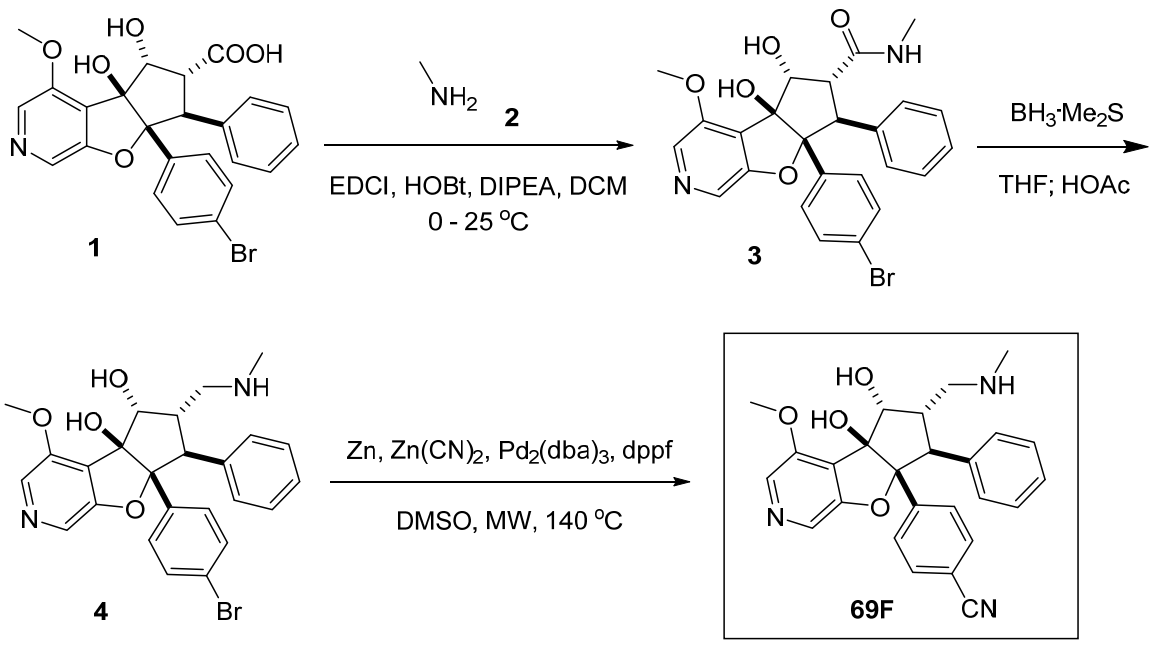
[0451] Una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 500 mg, 0.88 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (49 mg, 0.088 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (81 mg, 0.088 mmol), polvo de zinc (58 mg, 0.88 mmol), cianuro de zinc (518 mg, 4.41 mmol) en dimetilsulfóxido (6 mL) se agitó en nitrógeno a microondas (150 psi, 40 W) a 130 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para dar el producto que luego se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50mm * 10 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 23%-48%, 30 min, 87% min) para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 68F) como un sólido

blanco. Rendimiento: 142 mg, 31%; MS (ESI) m/z 513.2[M+1]$^+$; HPLC: 100%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5,10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.48-2.21 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H).

Ejemplo 69

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 69F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (3)

[0452] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloruro de hidrógeno (1.54 g, 8.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.05 mmol, 2.8 mL) a 0 °C y la mezcla fue agitada a 0 °C durante 30 minutos. Luego se añadió metenamina (453.66 mg, 4.82 mmol, 33% en metanol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (60 mL x

3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.86 g, 72% de rendimiento; MS (ESI) m/z 511.0$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0453] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 1.86 g, 3.64 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.64 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Luego la mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (5 mL) a 0 °C y la mezcla se sometió a reflujo a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con petróleo/acetato de etilo = 2: 1 (30 mL) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo

con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH= 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.45 g, 69%; MS (ESI) m/z 497.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 4H) 7.03-7.01 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 3H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 69F)

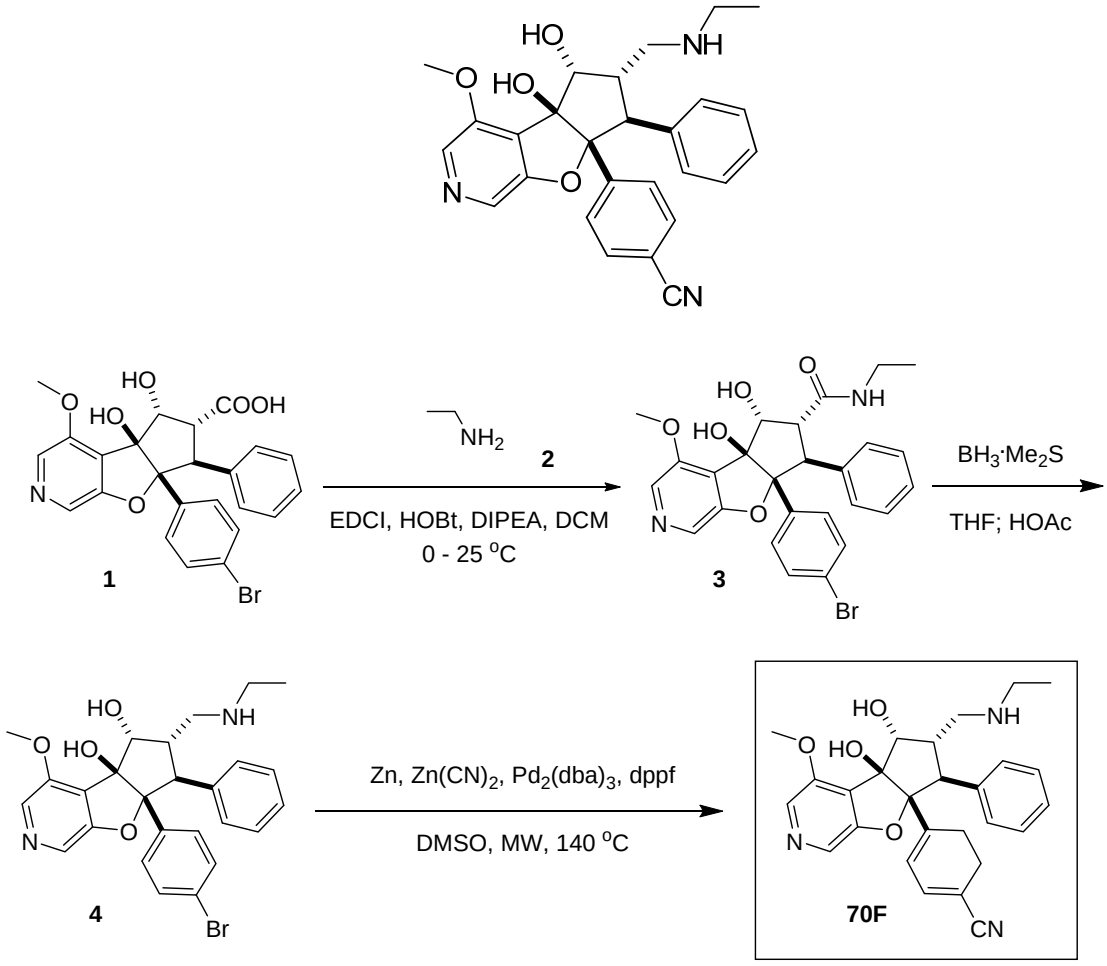
[0454] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 300 mg, 0.60 mmol) en dimetilsulfóxido (3 mL) se añadió cianuro de zinc (283 mg, 2.41 mmol), zinc (79 mg, 1.21 mmol) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno (67 mg, 0.12 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (110 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 w, 140 °C, 150 psi) por 2 h. LCMS mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10:1), controlado por LCMS. A continuación, el producto crudo se purificó por HPLC Preparativa (Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 37%-62%, 30min, 69 % min) para proporcionar el producto rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 69F) como un sólido blanco. Rendimiento: 99 mg, 37%; MS (ESI) m/z 444.2$[M+1]^+$; HPLC: 99.81%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

Ejemplo 70

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-dieno-1-carbonitrilo (Cpd. N° 70F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (3)

[0455] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol

(1.08 g, 8.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.04 mmol, 2.8 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se añadió etanamina (217 mg, 4.81 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con agua (100 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.7 g, 78%; MS (ESI) m/z 525.0$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((etilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0456] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 1.70 g, 3.24 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.24 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Luego la mezcla se sometió a reflujo a 60 °C durante 2 h.

La TLC (diclorometano/metanol = 10:1) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (5 mL) a 0 °C y la mezcla se sometió a reflujo a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con petróleo/acetato de etilo = 2:1 (30 mL) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa acuosa se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((etilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.20 g, 69%; MS (ESI) m/z 511.0$[M+1]^+$.

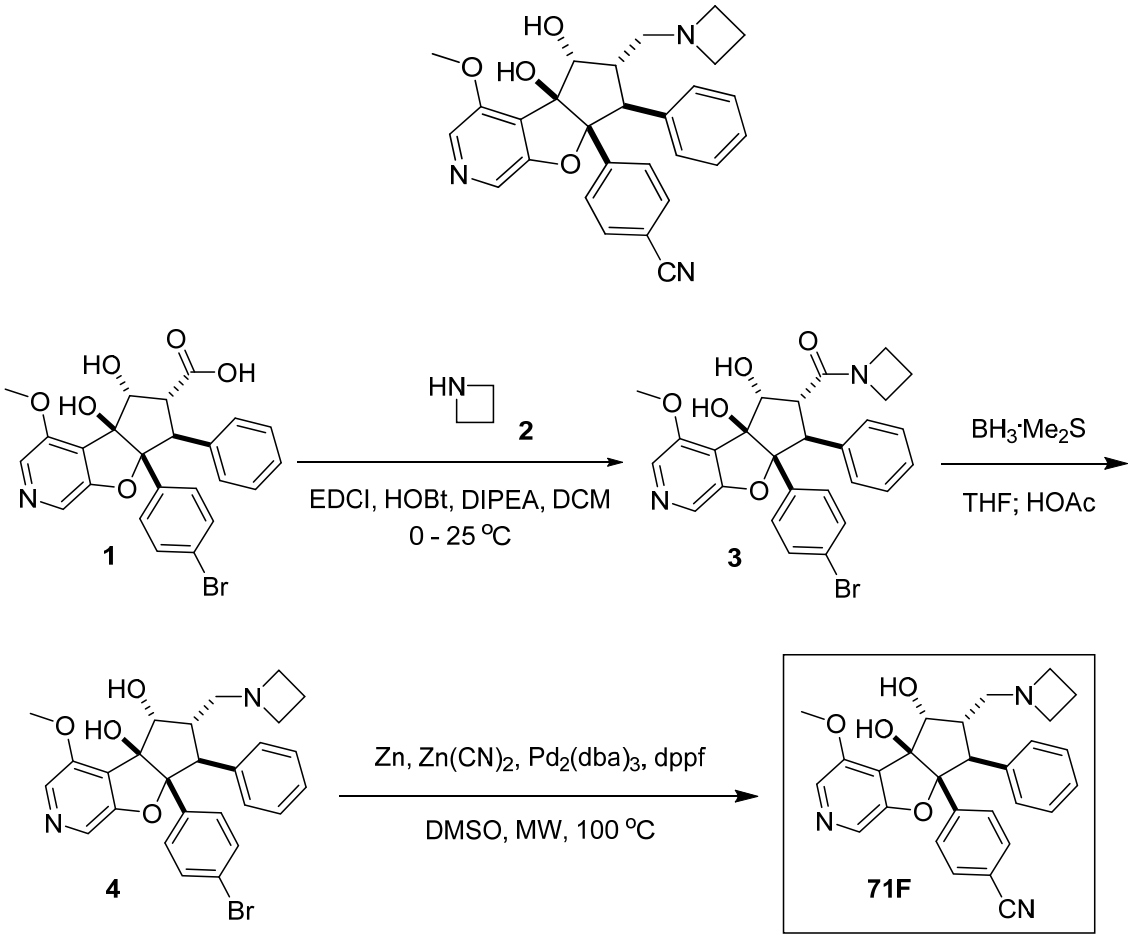
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)ciclohexa-1,3-dieno-1-carbonitrilo (Cpd. N° 70F)

[0457] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((etilamino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 500 mg, 0.98 mmol) en dimetilsulfóxido (2 mL) se añadió cianuro de zinc (459 mg, 3.91 mmol), zinc (64 mg, 0.98 mmol) y

la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (54 mg, 0.098 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (56 mg, 0.098 mmol) y la mezcla se agitó en microondas (100 w, 140 °C, 150 psi) por 2 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10:1) para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa (Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05%)/v)-acetonitrilo]; B%: 37%-62%, 30 min, 69% min) para producir el producto rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etilamino) metilo)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il) ciclohexa-1,3-dieno-1-carbonitrilo (Cpd. N° 70F) como un sólido blanco. Rendimiento: 174 mg, 38%; MS (ESI) m/z 458.2$[M+1]^+$; HPLC: 97.93%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 71

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 71F)



Síntesis de rac-azetidin-1-il((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (3).

[0458] Una mezcla de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico

(1, 3.00 g, 6.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3.25 g, 24.1 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloruro de hidrógeno (2.31 g, 12.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.56 g, 12.0 mmol, 2.1 mL) en diclorometano (40 mL) se agitó a 0 °C durante 15 minutos y 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió azetidina (844 mg, 9.03 mmol, sal de cloruro de hidrógeno) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano (40 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (40 mL x 2) y salmuera (40 mL) y se evaporaron al vacío para obtener el producto crudo. La columna de cromatografía (metanol/diclorometano de 0% a 5%) proporcionó rac-azetidin-1-il((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.50 g, 76%; MS (ESI +) m/z 537.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 4H) 694-6,.91 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 5.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0459] A una mezcla de rac-azetidin-1-il((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (3, 1.50 g, 2.79 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió complejo borano-metil sulfuro (10 M, 2.8 mL) gota a gota a 0 °C durante 15 minutos y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. El producto deseado puede ser detectado y no hay material de partida por TLC. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con ácido acético (6 mL) gota a gota y se agitó a 25 °C durante 0.5 h y 60 °C durante 1 h. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en agua (40 mL), se extrajo con metil terc-butil éter (40 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 8 con bicarbonato sódico (sólido) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (40 mL x 2), salmuera (40 mL), se evaporaron a vacío para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.30 g, 88%; MS (ESI+) m/z 525.1$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H) 7.03-6.96 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 4.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H),

3.77-3.72 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H).

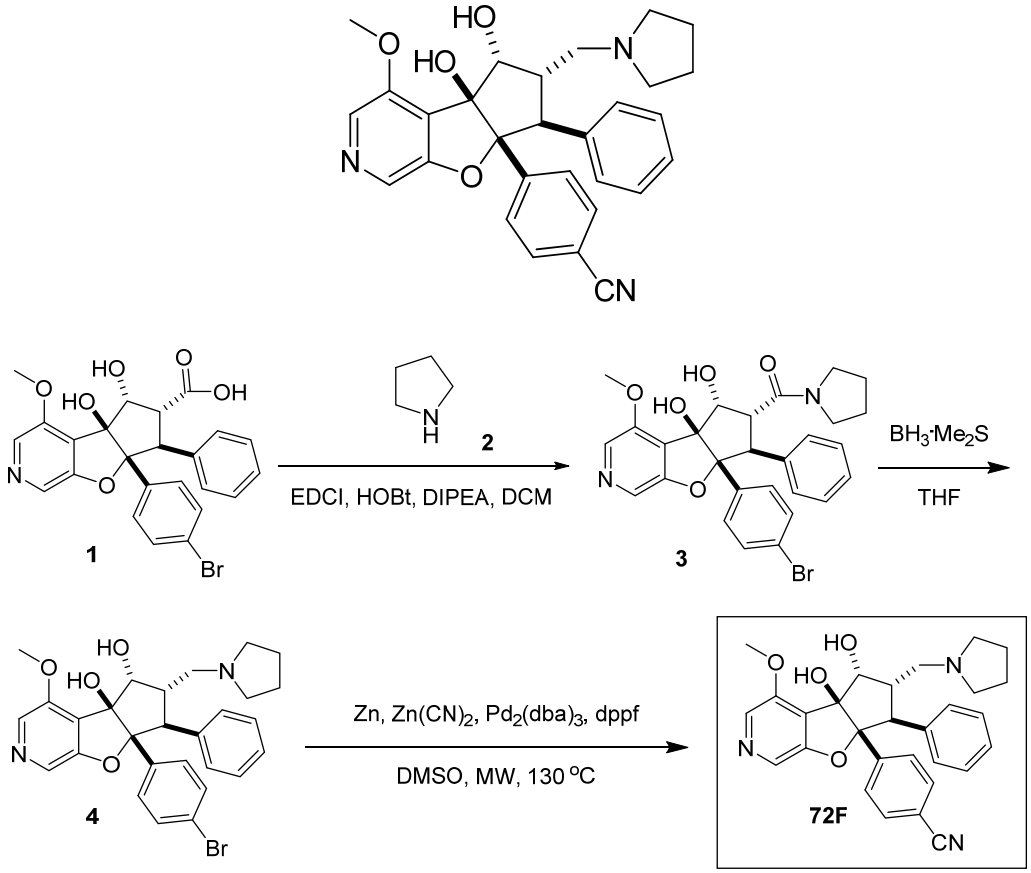
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 71F)

[0460] Rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 300 mg, 573 µmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (64 mg, 114 µmol), zinc (38 mg, 573 µmol), cianuro de zinc (673 mg, 5.73 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (105 mg, 115 µmol) en dimetilsulfóxido (3 mL) se agitó en el microondas (100 °C, 140 W) durante 2.5 h en atmósfera de nitrógeno. El producto deseado puede ser detectado por LCMS. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna (metanol/diclorometano del 0% al 10%) para dar el producto crudo (100 mg en forma de un aceite marrón). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 21.2 mm x 5um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 32%-62%, 12 minutos) y se liofilizó para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(azetidin-1-ilmetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo

(Cpd. N° 71F). Rendimiento: 10 mg, 4%; MS (ESI+) m/z 470.2[M+1]$^+$; HPLC: 100%; ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.66 (bs, 1H), 4.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 1.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

Ejemplo 72

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 72F)



Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (3)

[0461] A una suspensión de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.04 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 25 °C, se añadió pirrolidina (570 mg, 8.02 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 14 h. La TLC (diclorometano/metanol = 20/1) indicó que se había consumido R1. La suspensión de la reacción se diluyó con agua (80 mL) y diclorometano (80 mL). El insoluble se recolectó por filtración como el producto en forma de un sólido blanco. La suspensión se extrajo con diclorometano (30 mL x 3) y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para proporcionar el producto Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(pirrolidin-1-

il)metanona (3) como un sólido blanco Rendimiento: 2.2 g, 90%; MS (ESI) m/z 551.1[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0462] A una suspensión de rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (3, 2.20 g, 3.99 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) fue se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 1.99 mL) gota a gota a 25 °C. Después de 10 min, la suspensión se calentó a 65 °C durante 3 h. LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se detuvo mediante la adición de ácido acético (20 mL) gota a gota a 25 °C y la solución resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 mL). Se extrajo con metil t-butil éter (20 mL x 2) y la capa acuosa resultante se neutralizó mediante bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH = 9. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g, 51.8%; MS (ESI) m/z 537.1[M+1]$^+$.

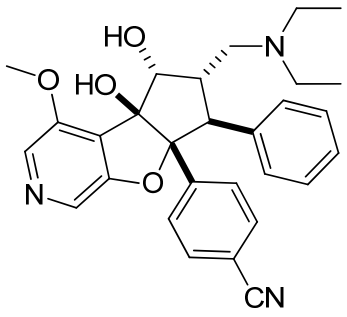
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 72F)

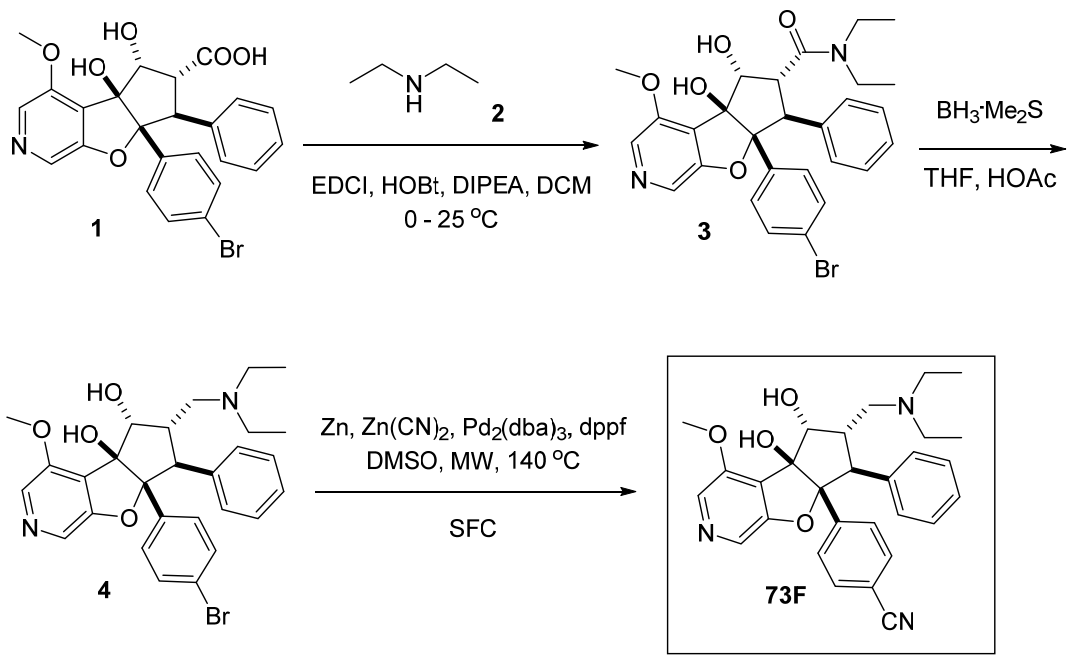
[0463] Una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 500 mg, 930 µmol), 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno (52 mg, 93 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (85 mg, 93 µmol), polvo de zinc (61 mg, 930 µmol), cianuro de zinc (546 mg, 4.65 mmol) en dimetilsulfóxido (2 mL) se agitó bajo nitrógeno en el microondas (150 psi, 40 W) a 140 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 72F) como un sólido rosa. Rendimiento: 199 mg, 44%; MS (ESI) m/z 484.2[M+1]$^+$; HPLC: 95.065%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8

Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15-7.03 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.10-1.88 (m, 4H).

Ejemplo 73

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 73F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (3)

[0464] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloruro de hidrógeno (1.15 g, 6.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (813 mg, 6.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.33 g, 18.06 mmol, 3.15 mL) a 0 °C y la mezcla fue agitado a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió N-etiletanamina (495 mg, 4.51 mmol, clorhidrato) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 mL x 3). La capa orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 20:1) para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.00 g, rendimiento del 54.82%; MS (ESI) m/z 555.1[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dietilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0465] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 1.00 g, 1.81 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 mol/l, 1.81 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego la mezcla se sometió a reflujo a 60 °C durante 2 h. LCMS mostró que no había material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 mL) a 0 °C y la mezcla se sometió a reflujo a 60 °C durante 1 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con petróleo: acetato de etilo = 2:1 (30 mL) y se filtró. La torta del filtro

se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa acuosa se ajustó a pH= 7-8 con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dietilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 620 mg, 56.35%; MS (ESI) m/z 539.1[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dietilamino) metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 73F)

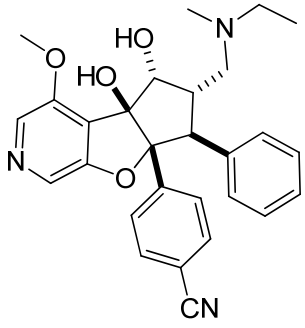
[0466] Una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dietilamino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 30 mg, 55.6 µmol), polvo de zinc (4 mg, 55.6 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5 mg, 5.56 µmol), bis(difenilfosfino)ferroceno (3 mg, 5.56 µmol) y cianuro de zinc (65 mg, 556 µmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) se agitó a 130 °C bajo nitrógeno en microondas (150 psi, 40 W) durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 20:1

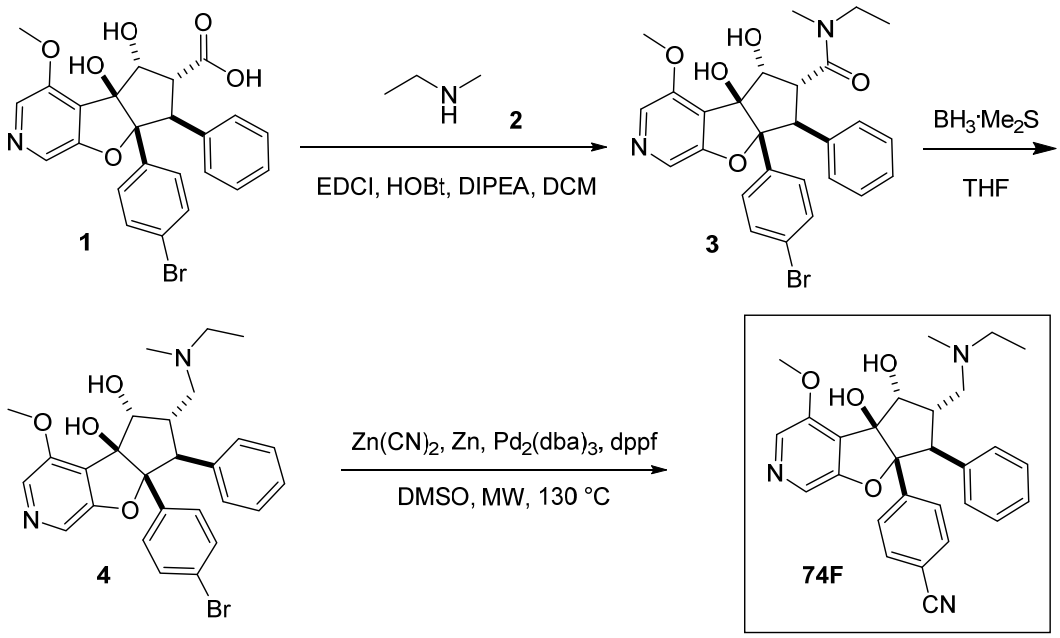
a 10:1) para dar el producto, que se separó mediante HPLC preparativa quiral (AD-3S_5_40_3 mL Columna: Chiralpak AD-3 100 × 4.6mm ID, 3um Fase móvil: 40% de etanol (0.05% DEA) en CO_2 Caudal: 3.0 mL/min AD-3S_4_5_40_3 mL; Columna: Chiralpak AD-3 100 × 4.6 mm ID, 3 µm Fase móvil: isopropanol (DEA al 0.05%) en CO_2 desde 5% hasta 40% de velocidad de flujo: 3 mL/min de longitud de onda: 220 nm) para proporcionar dos enantiómeros. Los dos enantiómeros se purificaron adicionalmente mediante HPLC Preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 21.2 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 41%-71%, 12 min) para dar los dos productos puros 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dietilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 73F); Pico 1 (Cpd. N° 73, 1.1 mg), Rendimiento: 4.07%; $[\alpha]_D$-13.228° (c 0.08, $CHCl_3$), Rt = 0.562 min, ee= 100%; MS (ESI) m/z 486.2$[M+1]^+$; HPLC: 99.90%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6 H); Pico 2 (Cpd. N° 73, 2.2 mg), Rendimiento: 8.15%; $[\alpha]_D$ + 10.096° (c 0.08, $CHCl_3$), + 3.039° (c

0.08, metanol), Rt = 1.317 min, ee= 99.72%; MS (ESI) m/z 486.2[M+1]$^+$; HPLC: 100%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo 74

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 74F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3)

[0467] A una mezcla de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 3.00 g, 6.02 mmol) en diclorometano (45 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (2.31 g, 12.04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.63 g, 12.04 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.33 g, 18.06 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se añadió N-metiletanamina (427 mg, 7.22 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (20 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se

purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.70 g, 83.15%; MS (ESI) m/z 539.0[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 4H) 7.04-7.02 (m, 1H), 6.89-6.57 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.16-4.11 (m), 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((etil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0468] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-etil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 2.70 g, 5.01 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 5.0 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego a reflujo a 65 °C durante 2 h. La TLC (diclorometano: metanol = 10:1) mostró que

el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido acético (10 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (80 mL), se lavó con metil terc-butil éter (40 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((etil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.20 g, 61%; MS (ESI) m/z: 527.0[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 4H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 4.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (d, J = 14.0 H, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

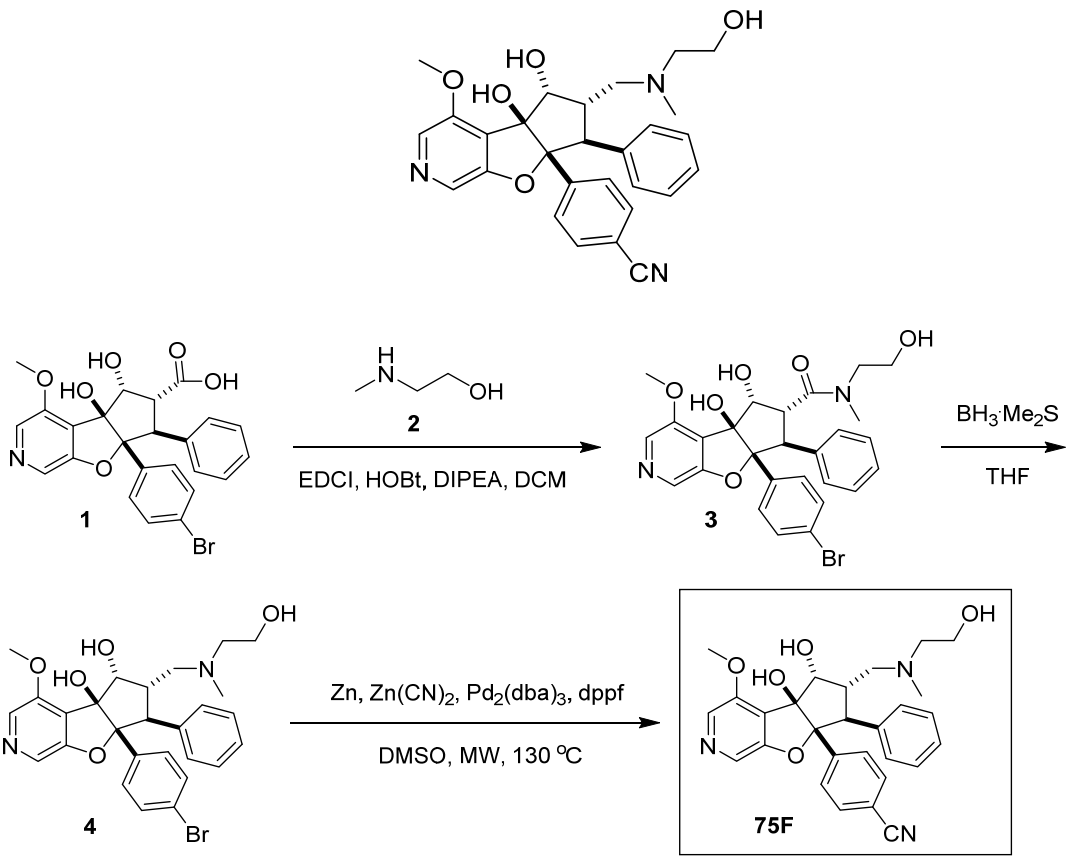
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 74F)

[0469] Una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((etil(metil)amino)metil)
-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 500 mg, 951.6 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (87 mg, 95.16 µmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (53 mg, 95.16 µmol), zinc (62 mg, 951.6 µmol) y cianuro de zinc (447 mg, 3.81 mmol) se llevó a un tubo de microondas en dimetilsulfóxido (5 mL) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Después de la adición, el tubo sellado se calentó a 130 °C durante 2 h en microondas (40 W, 20 bar). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto crudo, que se purificó por trituración en metanol (5 mL) para dar el producto puro rac-4-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((etil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 74F) como un sólido blanco. Rendimiento: 138 mg, 30.5%; MS (ESI) m/z 472.2$[M+1]^+$; HPLC: 99.23%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.31-

2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.11 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 75

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 75F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3)

[0470] A una suspensión de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 2.00 g, 4.01 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.08 g, 8.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.07 g, 16.04 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 ha 25°C, se añadió 2-(metilamino)etanol (602 mg, 8.02 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 14 h. La TLC (diclorometano/metanol = 20/1) indicó que se había consumido el material de partida. La suspensión de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con diclorometano (40 mL x 3). La capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo. El residuo combinado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.5 g, crudo; MS (ESI) m/z 555.0$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0471] A una suspensión de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 2.00 g, 3.60 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 1.80 mL) gota a gota a 25 °C. Después de 10 min, la suspensión se calentó a 65 °C durante 2 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10/1) indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido acético (20 mL) a 25 °C gota a gota y luego la solución se agitó a 65 °C durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (40 mL) y luego se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado a pH = 9. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como sólido blanco. Rendimiento: 1.8 g, crudo; MS (ESI) m/z 541.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-

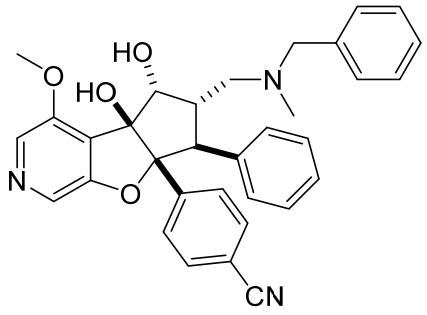
tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 75F)

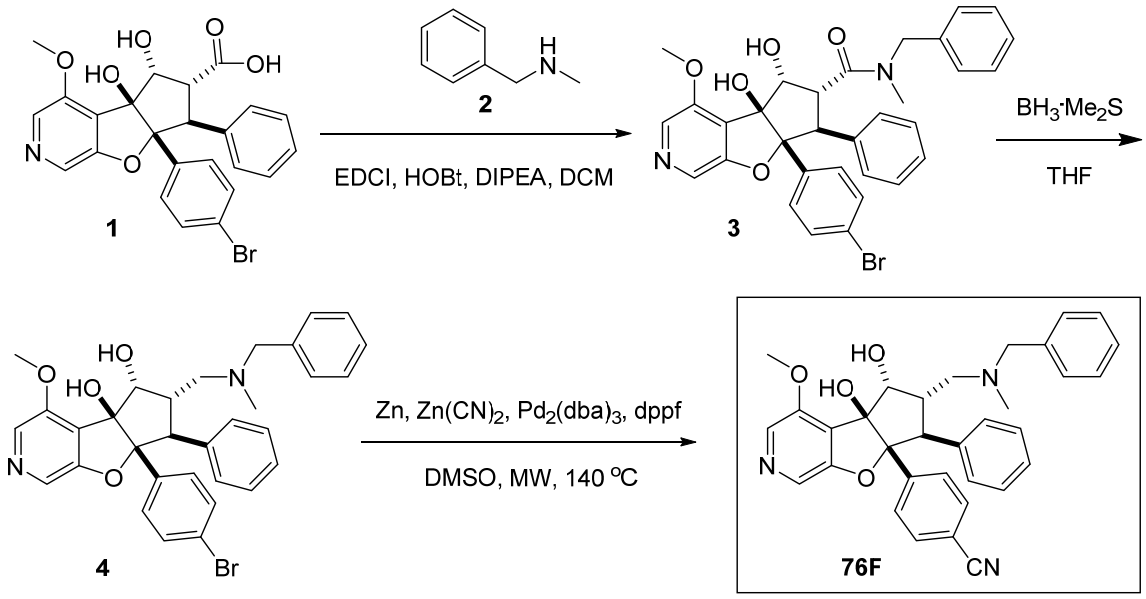
[0472] Una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil) (metil) amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 450 mg, 831 µmol), cianuro de zinc (390 mg, 3.32 mmol), zinc (54 mg, 831 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (76 mg, 83 µmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (46 mg, 83 µmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se agitó a 130 °C durante 1.5 horas bajo nitrógeno en la irradiación de microondas. La reacción se realizó en 2 lotes en paralelo y se trabajaron juntos. LCMS indicó que la reacción se había completado y que el producto deseado era el pico principal. La mezcla de reacción se vertió sobre gel de sílice en una columna y se eluyó con diclorometano-diclorometano/metanol = 10/1 (amoniaco al 0.1%) para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-acetonitrilo]; B%: 33%-63%, 10 min) para proporcionar el producto puro rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 75F) como un sólido blanco.

Rendimiento: 205 mg, 25%; MS (ESI) m/z 541.1[M+1]$^+$; HPLC: 99.08%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, J = 14.0 Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 4H), 2.14 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H).

Ejemplo 76

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 76F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3)

[0473] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 2.5 g, 5.02 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió clorhidrato de carbodiimida (1.92 g, 10.04 mmol), hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.04 mmol) y diisopropiletilamina (2.60 g, 20.08 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió 1-feniletanamina (607.9 mg, 5.02 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30

mL) y se lavó con agua (100 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.76 g, crudo; MS (ESI) m/z 601.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0474] A una suspensión de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 2.70 g, 4.49 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.59 mL) gota a gota a 25 °C. Después de 10 min, la suspensión se calentó a 65 °C durante 1 h. La TLC (diclorometano/metanol = 10/1) indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido acético (20 mL) a 25 °C gota a gota y luego la solución se agitó a 65 °C durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (60 mL). La suspensión se alcalinizó con carbonato sódico sólido a pH= 10.

La mezcla se extrajo con diclorometano (60 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como sólido blanco. Rendimiento: 2.30 g, crudo; MS (ESI) m/z 587.2$[M+1]^+$.

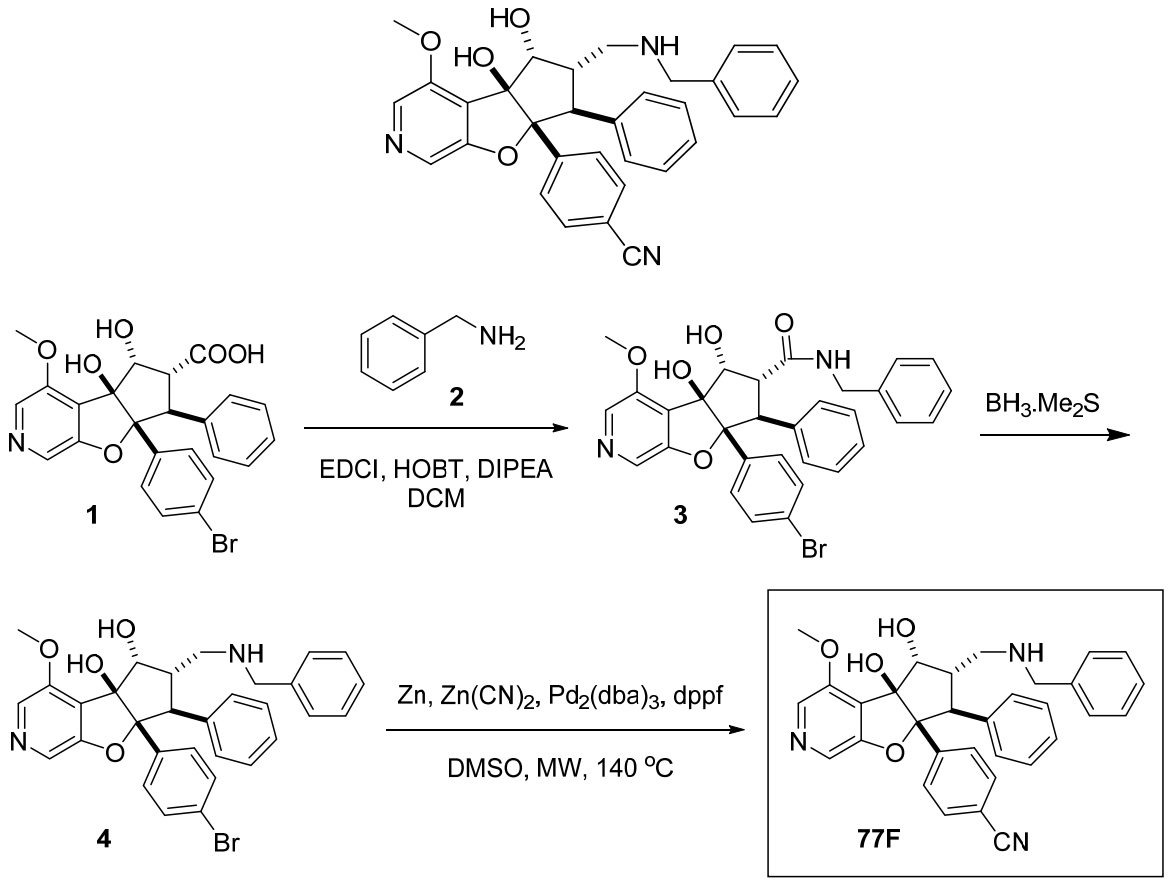
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 76F)

[0475] Una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 1.0 g, 1.70 mmol), cianuro de zinc (800 mg, 6.81 mmol)), zinc (111 mg, 1.70 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (156 mg, 0.17 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (94 mg, 0.17 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 140 °C durante 1.5 h bajo nitrógeno a microondas (140 °C, 1.5 h, 20 bar) de irradiación. La reacción se realizó 2 lotes en paralelo y se trabajaron juntos. LCMS indicó que el producto deseado era el pico principal. La mezcla de reacción se vertió sobre gel de sílice en una columna y se eluyó con diclorometano-

diclorometano/metanol = 10/1 (amoniaco al 0.5%) para dar el producto crudo que se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-acetonitrilo]; B%: 45%-70%, 26MIN; 83% mínimo) para proporcionar el producto puro rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 76F) como un sólido blanco. Rendimiento: 270 mg, 15%; MS (ESI) m/z 534.2$[M+1]^+$; HPLC: 99.79%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 7H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 4H) .

Ejemplo 77

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 77F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (3)

[0476] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.50 g, 5.02 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (1.92 g, 10.03 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.36 g, 10.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.95 g, 15.05 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Luego se añadió

fenilmetanamina (645.47 mg, 6.02 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 11.5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 20:1 a 10:1) para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.10 g, 71.21%; MS (ESI) m/z 587.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.15-6.98 (m, 9H), 5.72 (s, 1H), 5.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 15.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 15.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0477] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-bencil-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b, 6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 2.10 g, 3.57 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.57 mL) a 0 °C.

La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con ácido acético (9 mL) y luego se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 mL). La mezcla se lavó con metil t-butil éter (30 mL x 3). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.00 g, 48.78%; MS (ESI) m/z 573.1[M+1]$^+$.

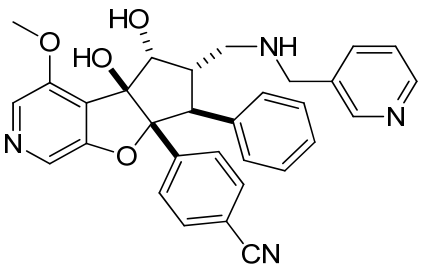
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 77F)

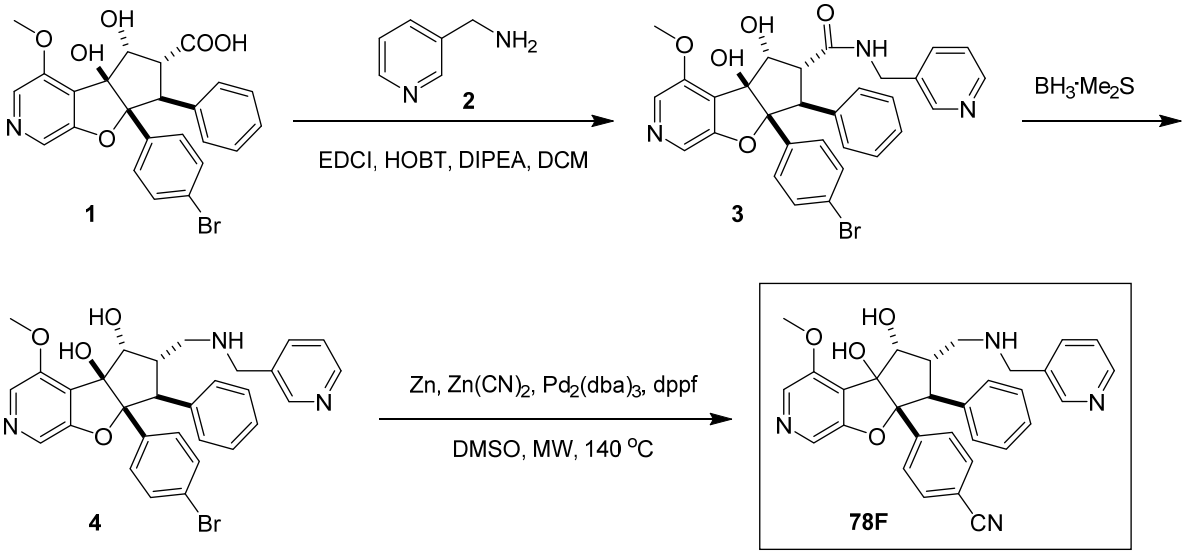
[0478] Una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 500 mg, 872 µmol), 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno (48 mg, 87 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (80 mg, 87 µmol), polvo de zinc (57 mg, 872 µmol), cianuro de zinc (512 mg, 4.36 mmol)

en dimetilsulfóxido (6 mL) se agitó bajo nitrógeno a microondas (150 psi, 40 W) a 130 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para dar el producto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250 * 50 mm * 10 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-acetonitrilo]; B%: 40%-65%, 26MIN; 73% mínimo) para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((bencilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 77F) como un sólido gris. Rendimiento: 205 mg, 45.25%; MS (ESI) m/z 520.5[M+1]$^+$; HPLC: 99.69%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.07-6.92 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

Ejemplo 78

Rac-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 78F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3)

[0479] A una suspensión de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 5.00 g, 10.03 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (3.85 g, 20.06 mmol), hidroxibenzotriazol

(2.71 g, 20.06 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5.19 g, 40.12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min, luego se añadió 3-piridilmetanamina (1.08 g, 10.03 mmol) a 30 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La solución se vertió en agua (50 mL) y se filtró. La torta de filtración se lavó con diclorometano (20 mL x 3) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se trituró con una solución en mezcla de diclorometano:metanol = 10:1 (30 mL) para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.50 g, 73%; MS (ESI) m/z 588.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.08-6.97 (m, 7H), 5.71 (s, 1H), 5.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.4 Hz 1H), 4.41 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0480] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(piridina-3-

ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 4.50 g, 7.65 mmol) en tetrahidrofurano se añadió complejo borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 3.64 mL) a 0 °C. La solución se agitó a 60 °C durante 1 h, luego se inactivó con ácido acético (3 mL) a 0 °C y luego se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 7-8 con bicarbonato sódico saturado a 0 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.50 g, 99%; MS (ESI) m/z 576.0$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 78F)

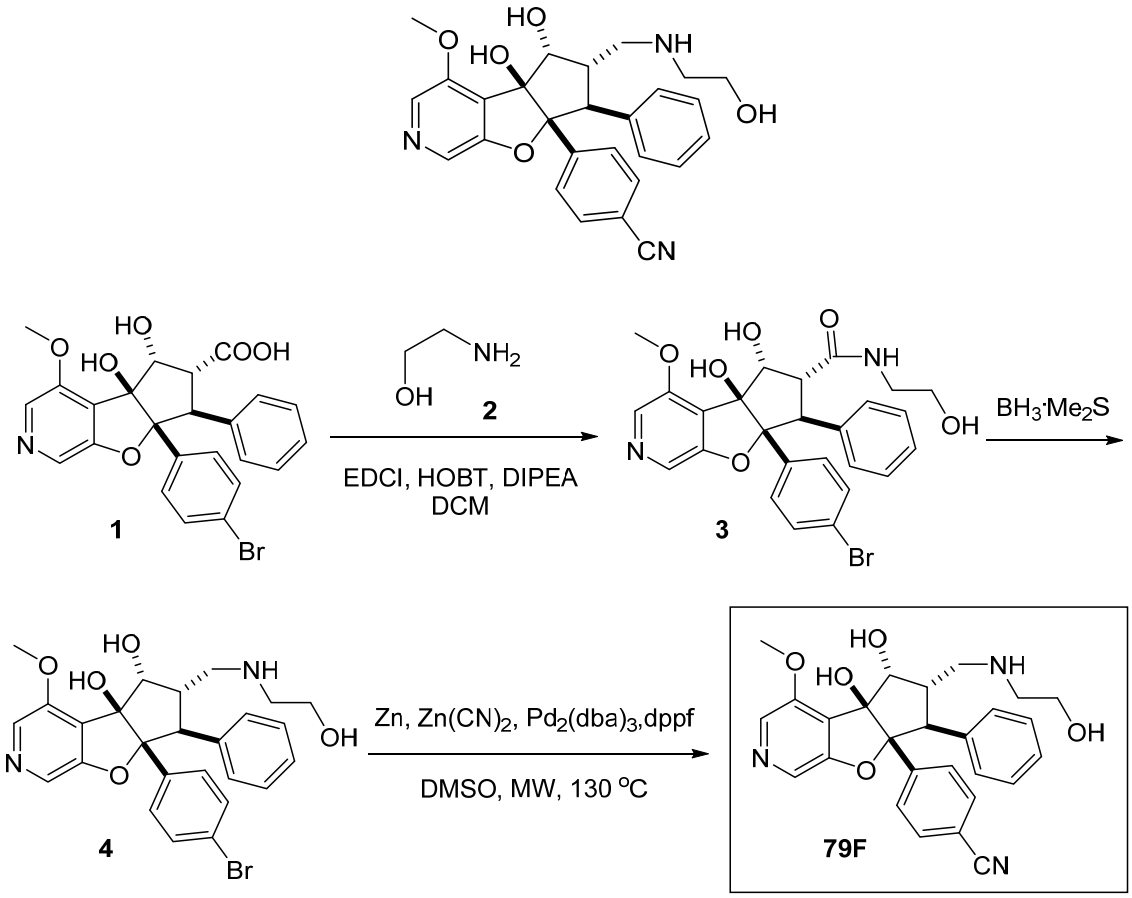
[0481] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridin-3-ilmetil)amino) metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 1.30 g, 2.26 mmol) en dimetilsulfóxido

(10 mL) se añadió cianuro de zinc (1.06 g, 9.04 mmol), zinc (296 mg, 4.52 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (251 mg, 452.0 µmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (414 mg, 452.0 µmol) bajo N_2. El tubo sellado se calentó a 130 °C durante 3 h bajo microondas (40 w, 20 bar). La solución de reacción se filtró. El filtrado se purificó por columna (diclorometano:metanol = 50:1) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC Preparativa. Para dar rac-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((piridina-3-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 78F) como sólido blanco. Rendimiento: 287 mg, 24.3%; MS (ESI) m/z 521.2[M+1]$^+$; HPLC: 97.52%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H).

Ejemplo 79

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 79F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3)

[0482] A una suspensión de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a ácido-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.43 g, 4.88 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida

(1.87 g, 9.75 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.32 g, 9.75 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.15 g, 24.38 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de 10 min, se añadió 2-aminoetanol (358 mg, 5.86 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (20 mL x 2). La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.40 g, 52.78%; MS (ESI) m/z 543.0[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98 (m, 7H), 5.67 (s, 1H), 5.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0483] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-7-

fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 1.40 g, 2.59 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 M, 2.6 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se sometió a reflujo a 65 °C durante 2 h. La TLC (diclorometano: metanol = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido completo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido acético (10 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se eliminaron los solventes a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (80 mL), se extrajo con metil terc-butil éter (40 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH 8 con solución saturada de bicarbonato sódico y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 794 mg, 56.96%; MS (ESI) m/z: 529.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

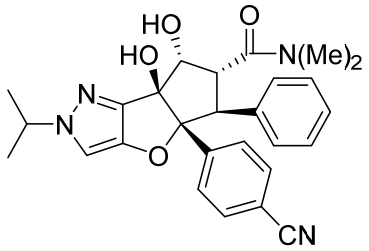
tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 79F)

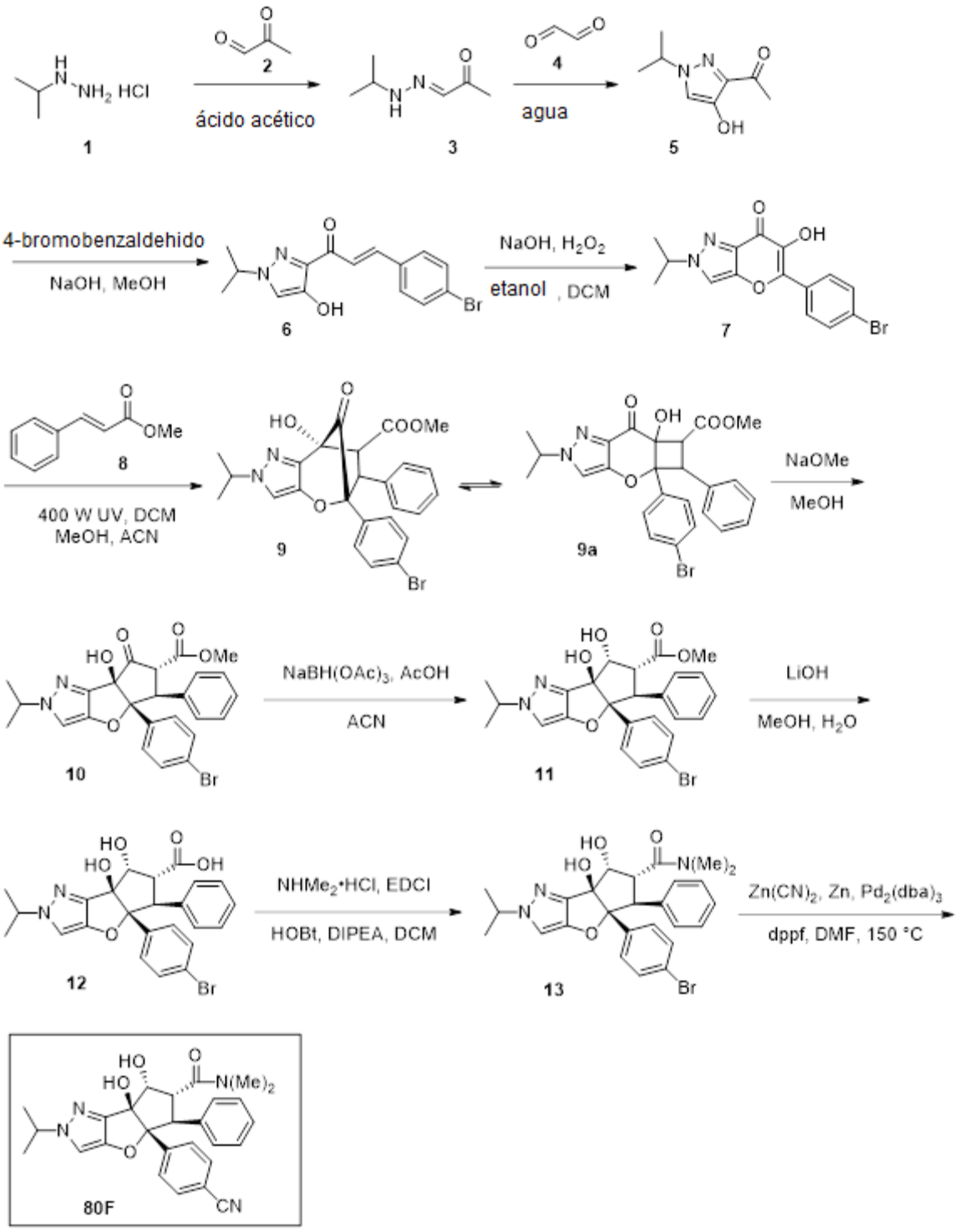
[0484] Una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 400 mg, 758.4 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (105 mg, 113.8 µmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (63 mg, 113.8 µmol), zinc (50 mg, 758.4 µmol) y cianuro de zinc (356 mg, 192.6 mmol) fueron colocados en un tubo de microondas en DMSO (4 mL) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Después de la adición, el tubo sellado se calentó a 135 °C durante 2,5 h bajo microondas (40 W, 20 bar). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto crudo, que se purificó por trituración con metanol (5 mL) para dar el producto puro rac-4-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-((((2-hidroxietil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 79F) como un sólido blanco. Rendimiento: 76 mg, 20.97%; MS (ESI) m/z 474.2$[M+1]^+$; HPLC: 99.19%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 4H) 5.88 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H),

3.91 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H).

Ejemplo 80

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6;7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 80F)





Síntesis de (E)-1-(2-isopropilhidrazono)propan-2-ona (3)

[0485] A una solución de clorhidrato de isopropilhidrazina (1, 19.5 g, 177 mmol) en ácido acético (21.2 mL), se añadió 2-oxopropanal (2, 10.2 g, 141 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó

16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar (E)-1-(2-isopropilhidrazono) propan-2-ona (3) como un sólido naranja. Rendimiento: 13.0 g, 57%; MS (ESI) m/z pobre ionización.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (5)

[0486] A una solución de (E)-1-(2-isopropilhidrazono)propan-2-ona (3, 13.1 g, 102 mmol) en agua, se añadió oxalaldehído (4, 5.93 g, 102 mmol) a temperatura ambiente . La reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 5% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (5) como un líquido amarillo claro. Rendimiento: 3.5 g, 20%; MS (ESI) m/z 169$[M+1]^+$.

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (6)

[0487] A una solución de 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (5, 3.5 g, 20.8 mmol) en metanol (17.5 mL), se añadió hidróxido de sodio (2.5 g, 62.5 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (3.8 g, 20.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-isopropilo-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.5 g, 93%; MS (ESI) m/z 333[M-1]$^-$.

Síntesis 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-isopropilpirano[3,2-c]pirazol-7 (2H)-ona (7)

[0488] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (6, 5.0 g, 14.97 mmol) en etanol (50 mL) y diclorometano (50 mL), se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso al 10% (41 mL, 104.3 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (11.8 mL, 104.3 mmol, 30%) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h (se observó exotermia). Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7 y se separó por destilación

el diclorometano. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-isopropilpirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (7) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.50 g, 67%; MS (ESI) m/z 347.24[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-isopropil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (9 y 9a)

[0489] Una solución de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-isopropilpirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (7, 4.1 g, 11.78 mmol) y cinamato de metilo (8, 19.0 g, 117.8 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocaron en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 12 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-isopropil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (9 y 9a). Rendimiento: 4.0 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-isopropil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (10)

[0490] El producto crudo rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-isopropil-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (9a, 4.0 g) se suspendió en metanol (100 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 40 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida, se diluyó la mezcla con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-isopropil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (10). Rendimiento: 4.0 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (11)

[0491] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (10.0 g, 47.05 mmol), rac-metilo (4aR, 5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-isopropil-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (10, 4.0 g, 7.84 mmol) en acetonitrilo (40 mL), se añadió ácido acético (4.7 mL, 78.4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa

saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (11) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.0 g, 25%; MS (ESI) m/z 511.51[M-1]$^-$.

Síntesis de ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (12)

[0492] A una solución de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (11, 1.0 g, 2.0 mmol) en metanol: agua (3:1, 16 mL), se añadió hidróxido de litio (0.964 g, 40.16 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, el metanol se separó por destilación, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 6. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para dar ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-

dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (12) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.9 g, 93%; MS (ESI) m/z 497.23 $[M-1]^-$.

Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (13)

[0493] A una solución de ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (12, 0.9 g, 1.807 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (1.0 g, 5,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.732 g, 903 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.9 mL, 10,.85 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.734 g, 9.03 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 15% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-

bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (13) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g, 63%; MS (ESI) m/z 526.36$[M+1]^+$.

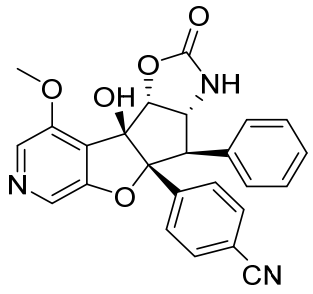
Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 80F)

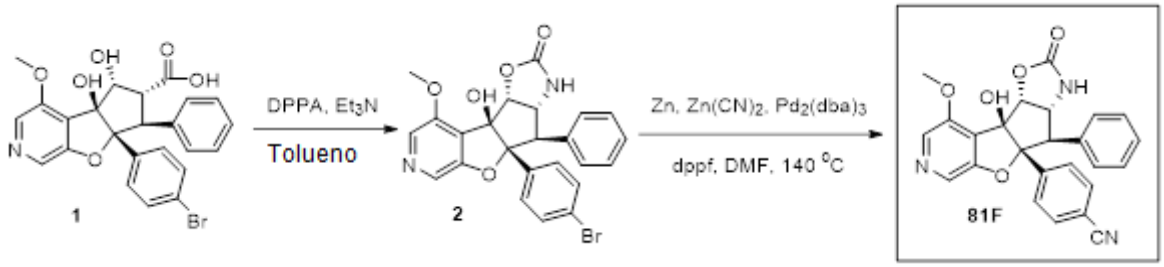
[0494] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (13, 0.4 g, 0.16 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.267 g, 2.28 mmol) y zinc (0.006 g, 0.09 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.009 g, 0.015 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.021 g, 0.022 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4.0 g,

columna RediSep) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente. El compuesto se volvió a purificar por HPLC inversa. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-isopropil-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 80F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.100 g, 28%. MS (ESI) m/z 473.48$[M+1]^+$; UPLC: 99.74%.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.81 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.63 (bs, 1H), 4.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 7.3 Hz, 13.3 Hz 1H), 3.21 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.44-1.41 (m, 6H).

Ejemplo 81

4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4aH-oxazolo [4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-4a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 81F)





Síntesis de rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (2)

[0495] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 0.500 g, 1.00 mmol) en tolueno (10 mL) en nitrógeno, se añadió tamiz molecular (0.125 g), difenilfosforilazida (0.36 g, 1.30 mmol) y trietilamina (0.152 g, 1.50 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-

fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo [4”,5”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.450 g, 90%; MS (ESI) m/z 493.23[M-1]$^-$.

Síntesis de 4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4aH-oxazolo[4”,5”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-4a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 81F)

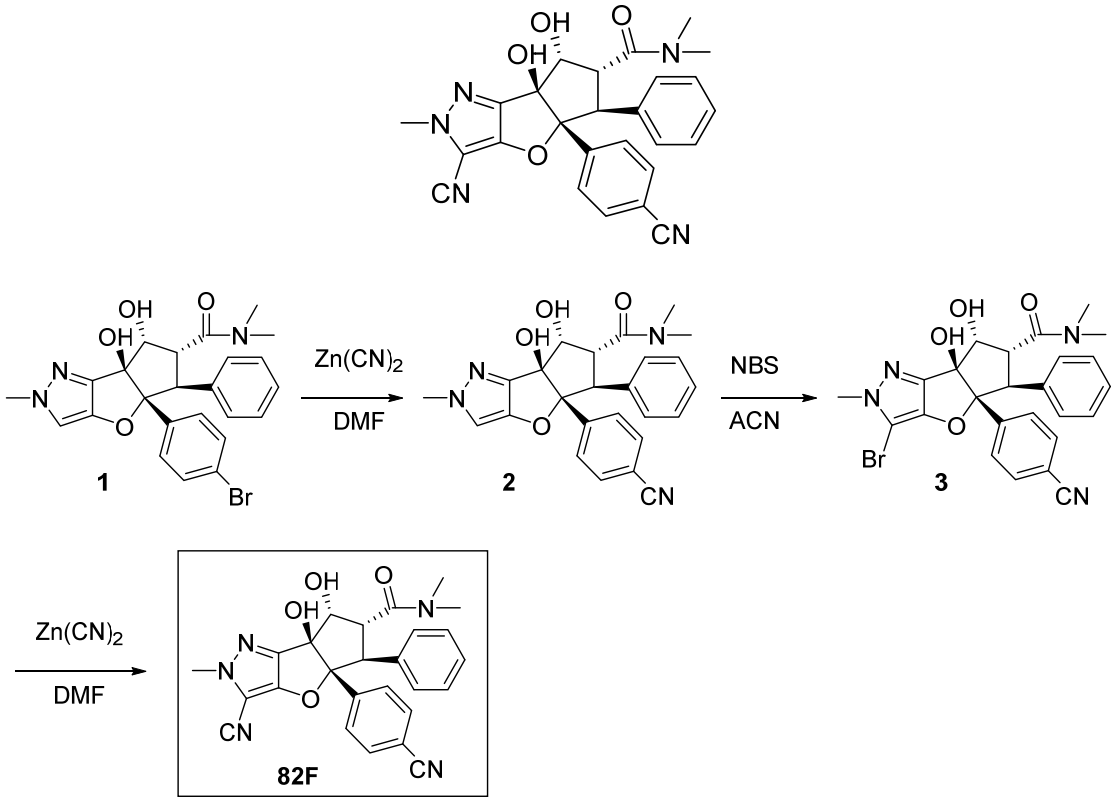
[0496] A una solución de rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4”,5”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (2 , 0.45 g, 0.910 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.64 g, 5.46 mmol) y polvo de zinc (0.007 g, 0.109 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón por 15 min. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.010 g, 0.0182 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.025 g, 0.0273 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C para 2 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice usando 0-4% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-hidroxi-9-metoxi-2-oxo-4-fenil-2,3,3a,4,9b,9c-hexahidro-4aH-oxazolo [4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-4a-il)benzonitrilo como sólido blanco. Rendimiento: 0.165 g, 41% (racémico) m/z 442.15$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 x 250 mm, 5 µ)], n-Hexano/etanol= 40/60 (v/v). Pico 1 (Cpd. N° 81F, 85 mg), $[\alpha]_D$-54.7° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 4.510 min, ee: 99.28%, MS (ESI); m/z 442.15$[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 9.74 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (d, J = 10.88 Hz, 1H). Pico 2 (72 mg), $[\alpha]_D$ + 69.6° (c 0.398, $CHCl_3$), Rt = 8.676 min, ee: 99.68%; MS (ESI) m/z 442.15$[M+1]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 9.74 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (d, J = 10.84 Hz, 1H).

Ejemplo 82

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-

hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 82F)



Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (2)

[0497] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (1, 0.30 g, 0.603 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.423 g, 0.362 mmol) y polvo de zinc (0.0047 g, 0.0724 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0068

g, 0.0120 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0165 g, 0.0181 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C. por 8 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.180 g, 67%; MS (ESI) m/z 445.42$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-bromo-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (3)

[0498] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida, (2, 0.170 g, 0.382 mmol) en acetonitrilo (6 mL), se añadió N-bromo succinimida (0.081 g, 0.458 mmol). La masa de reacción se agitó durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 2-4% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-bromo-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.10 g, 50%; MS (ESI) m/z 523.14$[M+1]^+$.

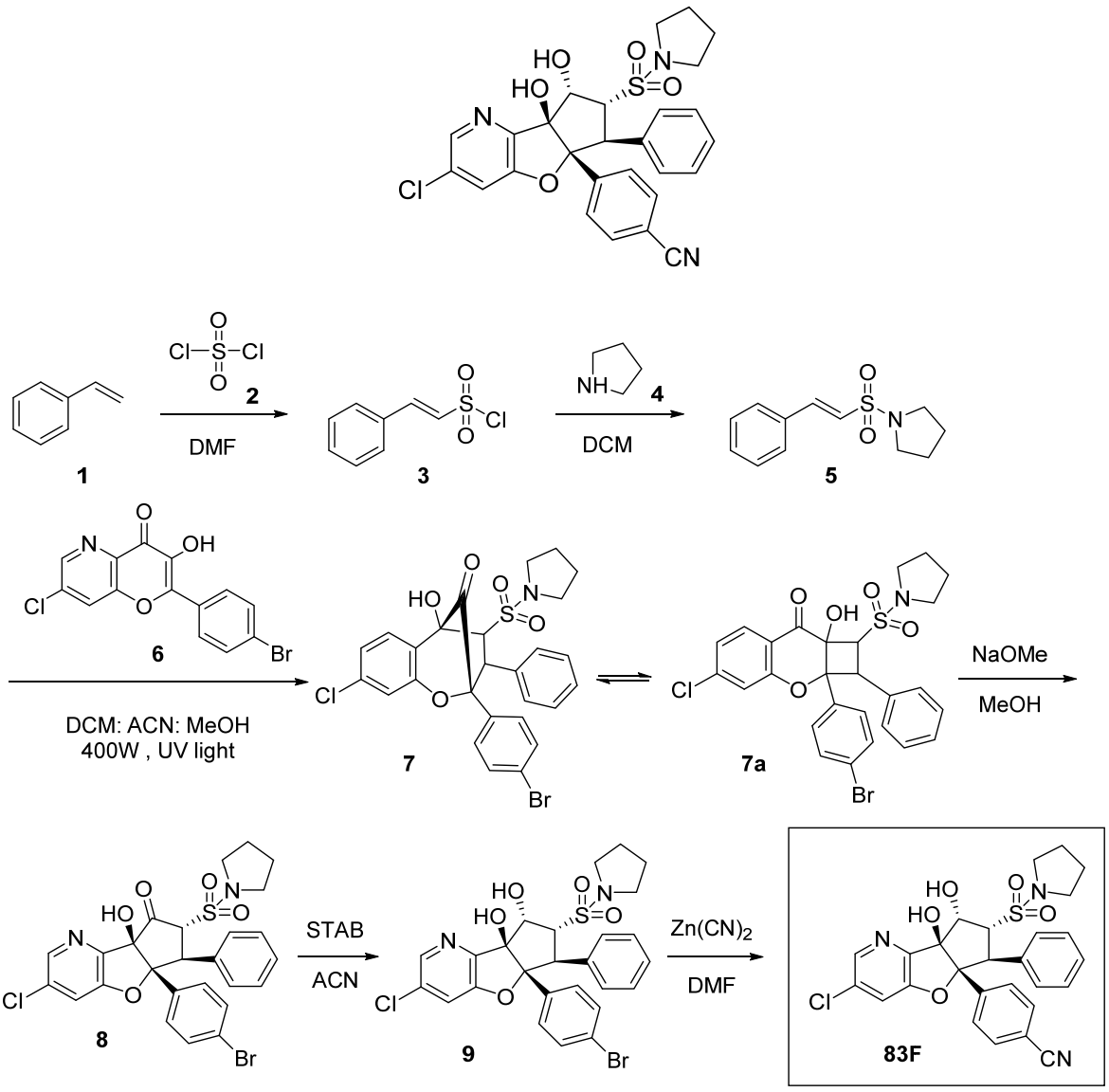
Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 82F)

[0499] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-bromo-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (3, 0.10 g, 0.191 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL), se añadió cianuro de zinc (0.134 g, 1.14 mmol) y polvo de zinc (0.00149 g, 0.0229 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0021 g, 0.00383 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.005 g, 0.00574 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos

adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C para 7 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-ciano-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N,2-trimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 82F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.007 g, 7%; MS (ESI) m/z 470.24$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (d, J = 7.64 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.83 (d, J = 7.12 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.69 (bs, 1H), 4.81 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.28 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 83

4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 83F)



Síntesis de cloruro de (E)-2-fenilene-1-sulfonilo (3)

[0500] Se añadió dicloruro de sulfurilo (2, 77.70 mL, 960.1 mmol) gota a gota a dimetilformamida anhidra (80 mL) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió estireno (1, 50.0 g, 478.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (1000 mL), el sólido precipitado se filtró y

se secó al vacío para proporcionar cloruro de (E)-2-fenilene-1-sulfonilo (3) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 60.0 g crudo.

Síntesis de (E)-1-(estirilsulfonil)pirrolidina (5)

[0501] A una solución de pirrolidina (4, 23.2 g, 326.6 mmol) en diclorometano (60 mL) a 0 °C, se añadió trietilamina (113.6 mL, 816.8 mmol) y una solución de cloruro de (E)-2-fenilene-1-sulfonilo gota a gota (3, 55 g, 272.2 mmol) en diclorometano durante un período de 15 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (500 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar (E)-1-(estirilsulfonil) pirrolidina (5) como un sólido marrón. Rendimiento: 37.0 g, 64.0%; MS (ESI) m/z 238.19$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[b]oxepin-10-ona (7)

[0502] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (6, 4.0 g, 11.4 mmol) y (E)-1-(estirilsulfonil)pirrolidina (5, 27.0 g, 113.4 mmol) en diclorometano (150 mL), acetonitrilo (150 mL) y metanol (150 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 72 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilo)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[b]oxepin-10-ona(7) como un sólido marrón amarillento. Rendimiento:4.2 g, crudo; MS (ESI) m/z 587.08 $[M-1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (8)

[0503] El compuesto crudo rac-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5-hidroxi-3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo [b] oxepin-10-ona (7, 4.0 g, 6.8 mmol) se suspendió en metanol (100 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (20 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó

a presión reducida. La mezcla cruda se diluyó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (8) como un sólido marrón. Rendimiento: 4.0 g, crudo.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (9)

[0504] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (8.65 g, 40.8 mmol), rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (8, 4.0 g, 6.80 mmol) en acetonitrilo (80 mL), se añadió ácido acético (4.08 mL, 68.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 1-5% de metanol en diclorometano como

eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonilo)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (9) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.4 g, 10.0%; MS (ESI) m/z 591.27$[M+1]^+$.

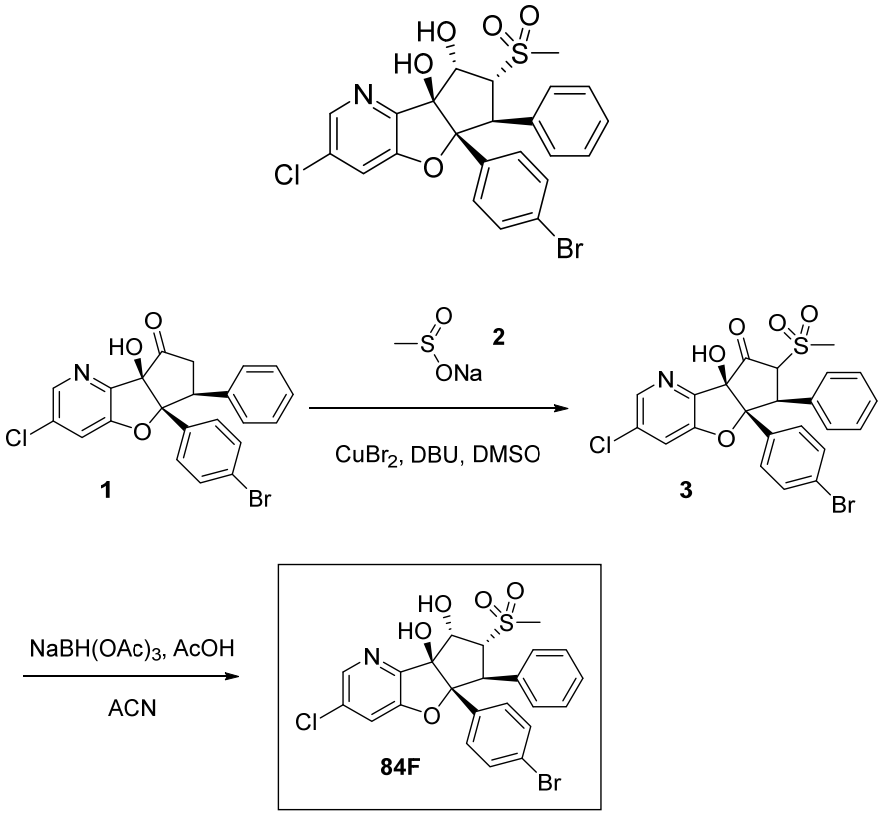
Síntesis de 4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 83F)

[0505] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8,8a-diol (9, 0.35 g, 0.593 mmol) en N,N-dimetilformamida (7.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.105 g, 0.889 mmol) y polvo de zinc (0.004 g, 0.059 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.043 g, 0.059 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.004 g, 0.0177 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 135 °C durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró

para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.1 g, 31% (racémico). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ] n-Hexano/EtOH= 50/50 (v/v). Pico 1 (22 mg), $[\alpha]_D$+ 118.0° (c 0.44, $CHCl_3$), Rt = 9.946 min, ee: 99.8%; MS (ESI) m/z 538.14$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 13.58 Hz, 4.06 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 1.60 (m, 4H). Pico 2 (Cpd. N° 83F, 19 mg), $[\alpha]_D$-120.9° (c 0.4, $CHCl_3$), Rt = 13.664 min, ee: 99,9%; MS (ESI) m/z 538.14$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.49 (m, 4H) 7.14 (d, J = 7.2 Hz , 2H), 7.04 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 13.58 Hz, 4.06 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.11 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 1.60 (m, 4H).

Ejemplo 84

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 84F)



Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3)

[0506] A una solución de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.0 mL, 19.7 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL), se añadió bromuro de cobre (II) (51 mg, 0.23 mmol) a temperatura ambiente en presencia de aire. Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 1.5 g, 3.2 mmol) y metanosulfinato de sodio (2, 3.36 g, 32.0 mmol) en dimetilsulfóxido (10.0 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente en presencia de aire. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse (controlado por MS), la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-(metilsulfonilo))-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3) como semi-sólido pardo. Rendimiento: 0.5 g, crudo; MS (ESI) m/z 532[M-1]$^-$.

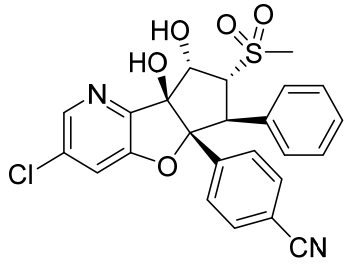
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 84F)

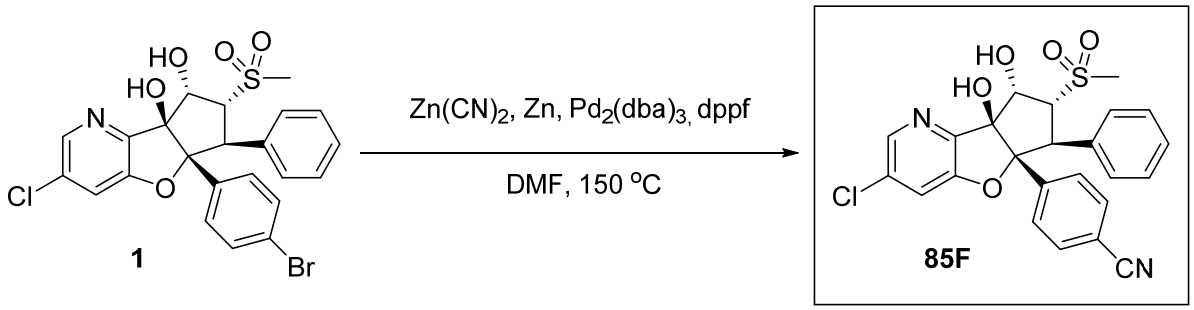
[0507] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1.19 g, 5.62 mmol) y rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3, 0.5 g, 0.938 mmol) en acetonitrilo (25 mL), se añadió ácido acético (0.562 mL, 9.38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 60% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 84F) como un sólido blanco. Rendimiento: 70 mg, 14%. MS (ESI) m/z 536.08$[M+1]^+$; UPLC 99.8%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 4 H) 7.08-7.01 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.83 (dd, J = 4.0, 13.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

Ejemplo 85

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 85F)





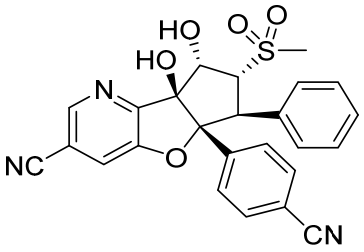
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 85F)

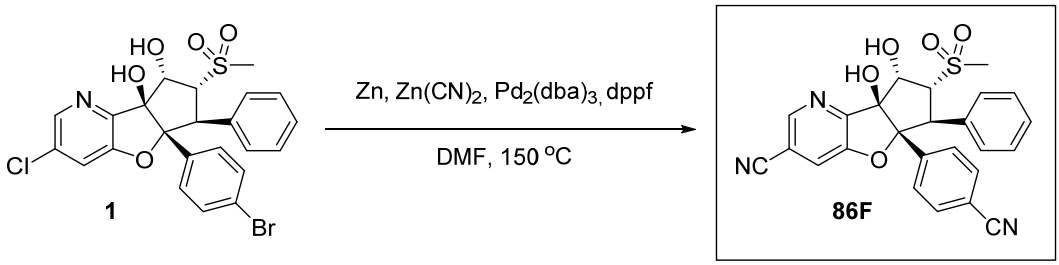
[0508] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 0.13 g, 0.242 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.033 g, 0.291 mmol) y zinc (0.0016 g, 0.024 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.024 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.006 g, 0.007 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo que contiene compuestos de monociano y diciano se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonilo)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 84 mg, 45%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 x 250) mm] usando 0.1% de DEA en n-hexano/EtOH= 70/30 (v/v) fase móvil. Pico 1 (30 mg); $[\alpha]_D$+ 48.5° (c 0.25, $CHCl_3$); Rt = 11.3 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 483.08$[M+1]^+$; UPLC: 99.70%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.22 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 6.48 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 4.0, 13.8 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 85F, 33.0 mg); $[\alpha]_D$-46.6° (c 0.30, $CHCl_3$); Rt = 17.2 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 483.08$[M+1]^+$; UPLC: 99.35%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.26 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 4.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 4.52 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

Ejemplo 86

(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 86F)





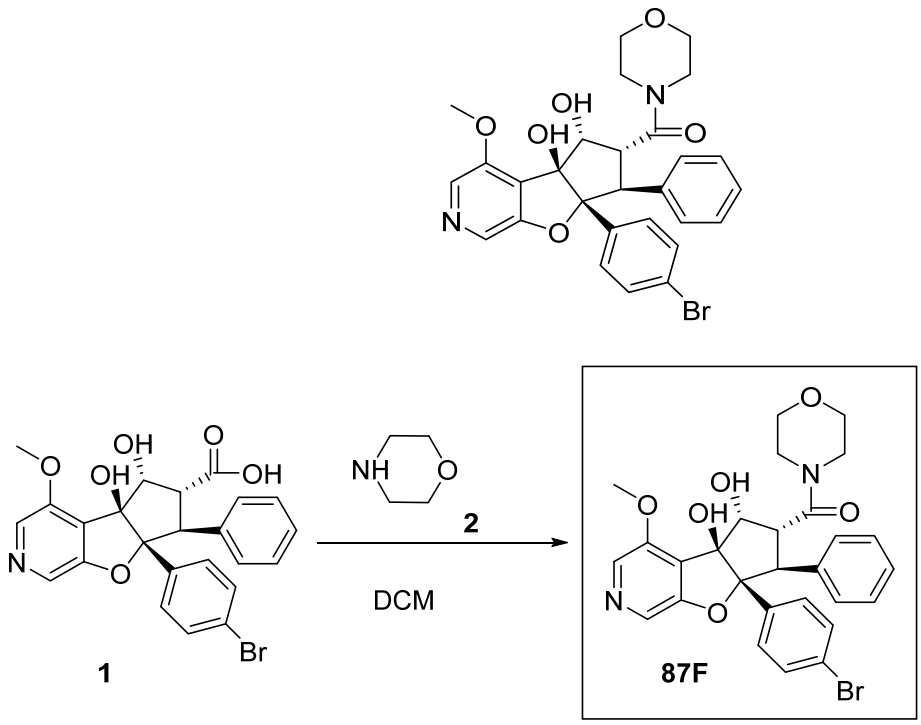
Síntesis de (5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 86F)

A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(metilsulfonil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 0.13 g, 0.242 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.033 g, 0.291 mmol) y zinc (0.0016 g, 0.024 mmol) a

temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.024 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.006 g, 0.007 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo que contenía monociano y diciano compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-7-(metilsulfonilo)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 86) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 15 mg, 20%; MS (ESI) m/z 474.11$[M+1]^+$; UPLC 99.1%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 3.7 Hz, 13.8 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.65 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 87

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 87F)



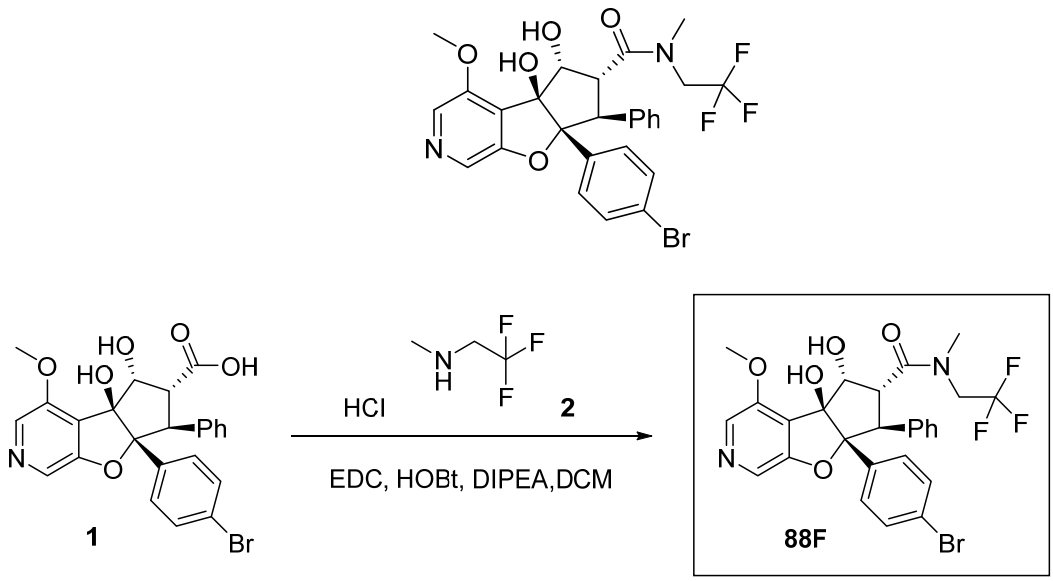
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 87F)

[0509] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.07 g, 0.1404 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C, se

añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.080 g, 0.4214 mmol), hidroxibenzotriazol (0.056 g, 0.4214 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.126 g, 0.9832 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Luego se añadió morfolina (2, 0.006 g, 0.7023 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 87F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.04 g, 51%; MS (ESI) m/z 567.22$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 5H), 6.92 (d, J = 7.36, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.20 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (bs, 4H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.59 (bs, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.11 (bs, 1H).

Ejemplo 88

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil))-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 88F)



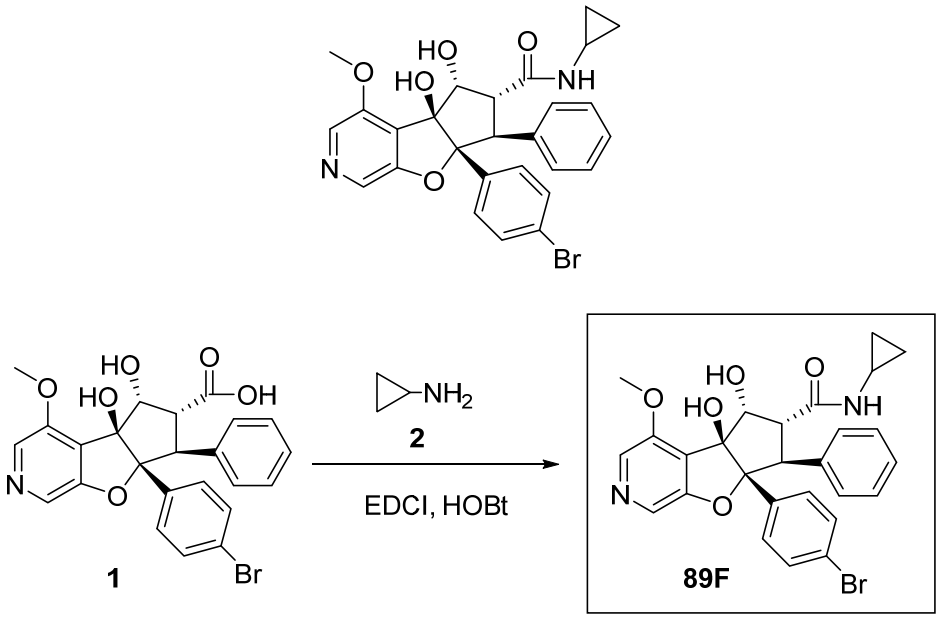
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 88F)

[0510] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.4 g, 0.8 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.37 g, 2.4 mmol), hidroxibenzotriazol (0.32 g, 2.4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.9 mL, 4.8 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, se añadió clorhidrato

de 2,2,2-trifluoro-N-metiletan-1-amina (0.39 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente. El producto crudo obtenido se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 88F) como un sólido blanco. Rendimiento: 12 mg, 2.5%; MS (ESI) m/z 593.23$[M+1]^+$ UPLC: 99.79%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.22 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

Ejemplo 89

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 89F)



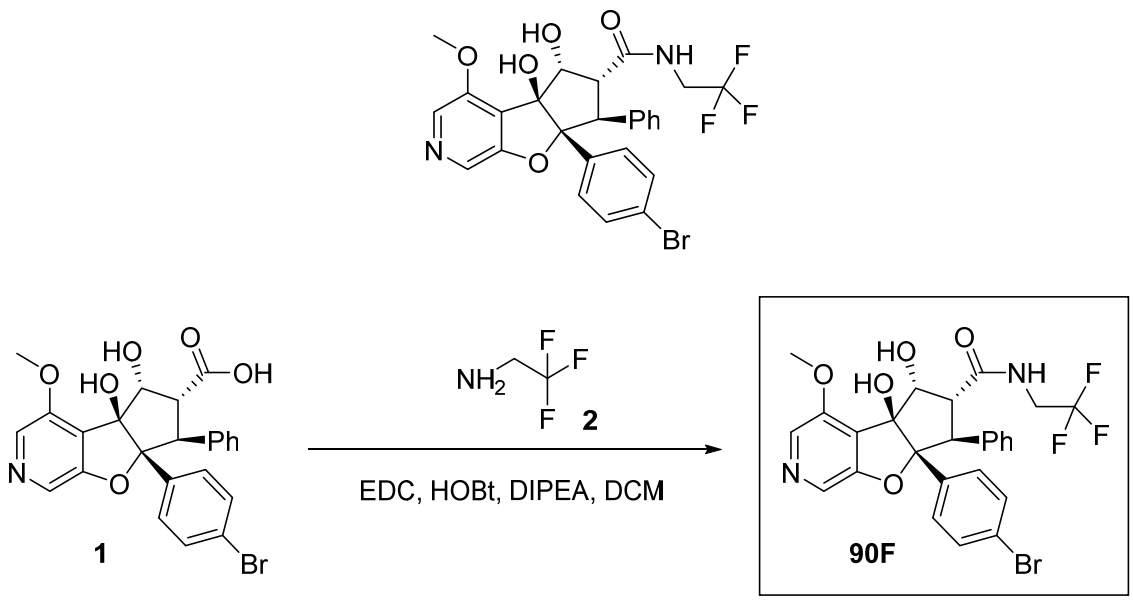
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 89F)

[0511] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.73 g, 9.05 mmol), hidroxibenzotriazol (138 g, 9.05 .mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.72 g, 21.12 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió ciclopropilamina (2, 0.861 g, 15.09 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse,

la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 89F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 g, 86% MS (ESI) m/z 537.2$[M+1]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 4.08 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.08-6.95 (m, 7H), 5.65 (s, 1H), 5.08 (d, J = 4.16 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.18 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 14.16 Hz, 6.16 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 0.55 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 0.43-0.40 (m , 1H), 0.28-0.26 (m, 1H).

Ejemplo 90

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 90F)



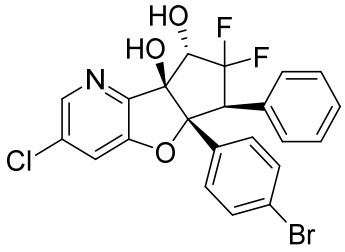
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 90F)

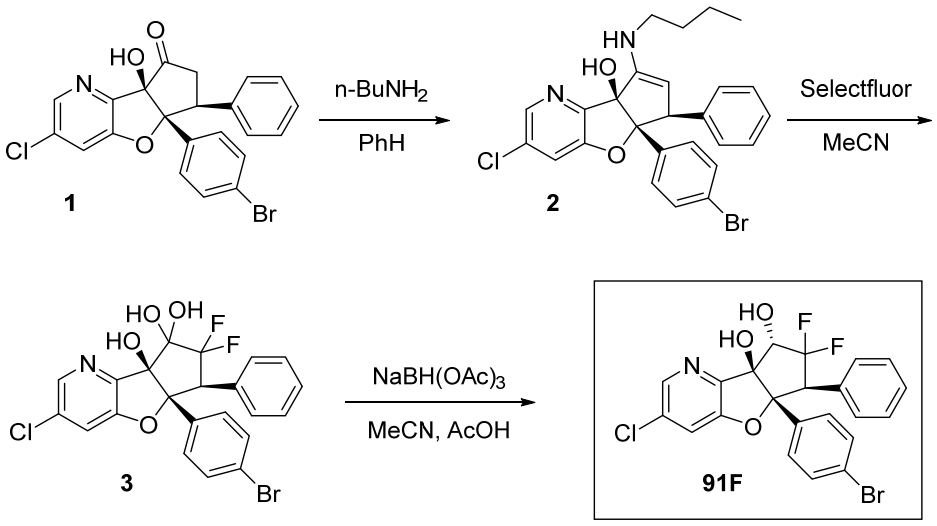
[0512] A una solución de ácido (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.5 g, 1.0 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida (0.47 g, 3.0 mmol), hidroxibenzotriazol (0.40 g, 3.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.9 mL, 5.0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (2, 0.30 g, 3.0 mmol) a la solución anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con

diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (Columna 4g RediSep) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente. El compuesto crudo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 90F) como un sólido blanco. Rendimiento: 217 mg, 40%; MS (ESI) m/z 579.21[M+1]$^+$, UPLC: 99.29%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.02 (m, 4H) 6.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 4.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (m, 1H).

Ejemplo 91

Rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 91F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8-(butilamino)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (2)

[0513] A una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 0.50 g, 1.09 mmol) en benceno (5.0 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.01 mL, cat) seguido de la adición de n-butilamina (0.12 g, 1.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después de la finalización, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-

bromofenil)-8-(butilamino)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.6 g, 64%; MS (ESI) m/z 511.29[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-6,7-dihidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8,8a(5aH)-triol (3)

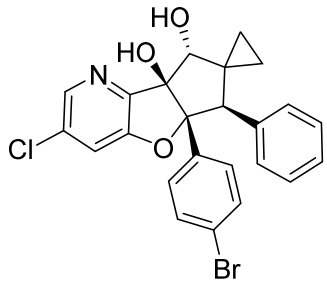
[0514] A una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8-(butilamino)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (2, 0.6 g, 1.1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C, se añadió fluoruro selectivo (0.83 g, 2.3 mmol) en una porción seguida por sulfato de sodio (0.6 g). La masa de reacción se agitó durante 12 h a 70 °C. Después de completarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-6,7-dihidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8,8a (5aH)-triol (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.37 g de MS crudo (ESI) m/z 509.95[M+1]$^+$.

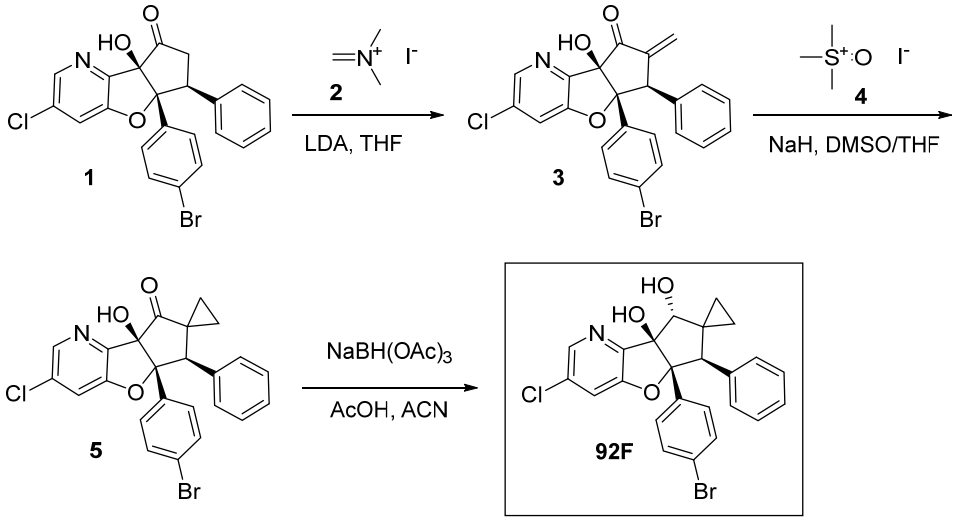
Síntesis de rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 91F)

[0515] A una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-6,7-dihidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8,8a(5aH)-triol (3, 0.2 g, 0.407 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió ácido acético (0.5 mL, 8.14 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.51 g, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7,7-difluoro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (N° de Cpd 91F) como un sólido blanco. Rendimiento: 3 mg, 1.5%; MS (ESI) m/z 494.34$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (m , 7H), 6.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.42 (m, 1H).

Ejemplo 92

Rac-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7,1’-ciclopropano]-8,8a (8H)-diol (Cpd. N° 92F)





Síntesis de rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3)

[0516] Una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 0.150 g, 0.32 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropilamida de litio (2.0 M en THF) (0.48 mL, 0.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió luego yoduro de N-metil-N-metiletanamida (2, 0.207 g, 1.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se

sofocó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y 0-10% de acetato de etilo en hexano para dar rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metilen-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3) como un sólido blanquecino . Rendimiento: 0.075 g, 49%; MS (ESI) m/z 467.90$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidrospiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7,1'-ciclopropan]-8(6H)-ona (5)

[0517] A una solución de rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3, 0.200 g, 0.42 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió hidruro de sodio (0.016 g, 0.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4, 0.092 g, 0.42 mmol) en DMSO: THF (1: 1) (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar rac-

(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidrospiro. [ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7,1'-ciclopropan]-8(6H) uno (5) como un sólido pegajoso marrón claro que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación. Rendimiento: 0.180 g, crudo; MS (ESI) m/z 481.93$[M+1]^+$.

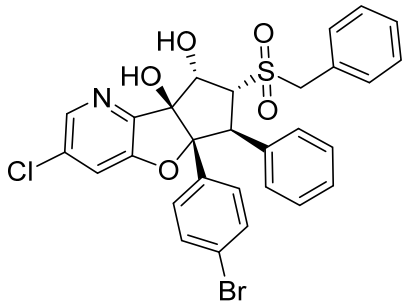
Síntesis de rac-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidrospiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7,1'-ciclopropano]-8,8a(8H)-diol (Cpd. N° 92F)

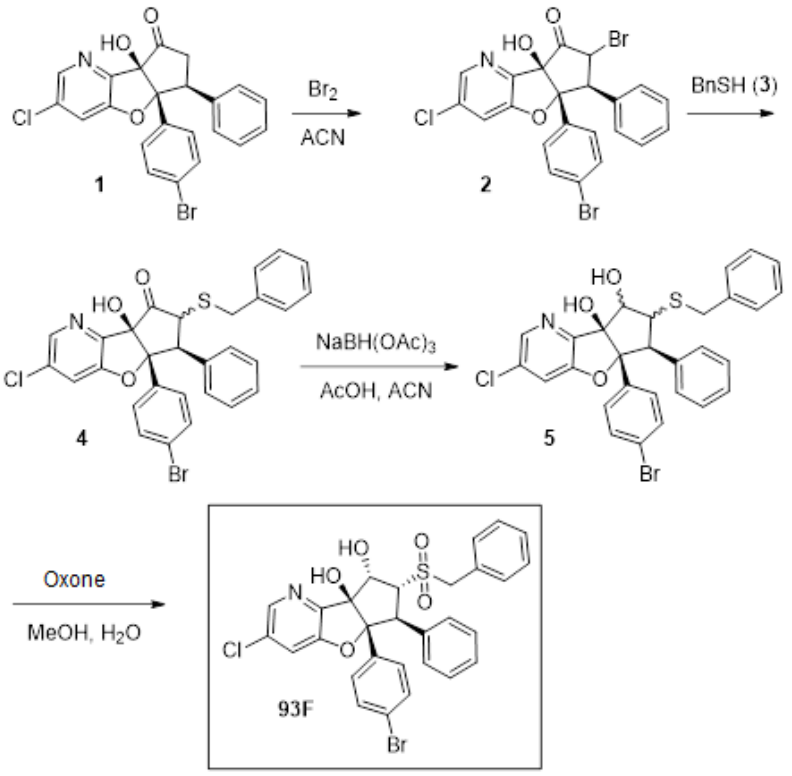
[0518] A una solución de rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,8a-dihidrospiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7,1'-ciclopropan]-8(6H)-ona (5, 0.180 g, 0.37 mmol) en acetonitrilo (5 mL), a 0 °C se añadió ácido acético (0.22 mL, 3.7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.470 g, 2.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidrospiro[ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7,1'-ciclopropano]-8,8a(8H)-diol (Cpd. N° 92F) como un sólido

blanco. Rendimiento: 0.035 g, 19.4%; MS (ESI) m/z 484.43[M+1]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H) , 5.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.36-0.29 (m, 1H), 0.13-0.06 (m, 1H).

Ejemplo 93

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 93F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-7-bromo-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2)

[0519] Se añadió bromo (0.24 mL, 4.7 mmol) a una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 2.0 g, 4.3 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó luego alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-

200) y 0-30% de acetato de etilo en hexano para dar rac-(5aR,6S,8aR)-7-bromo-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.7 g, 73.9%; MS (ESI) m/z 532.13$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4)

[0520] La solución de rac-(5aR,6S,8aR)-7-bromo-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2, 0.200 g, 0.37 mmol) se calentó en mercaptano de bencilo (3.1 mL) a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió para dar rac-(5aR,6S,8aR)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4) como un líquido viscoso amarillo que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación. Rendimiento: 0.200 g, crudo; MS (ESI) m/z 578.03$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8aS)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (5)

[0521] A la solución de rac-(5aR,6S,8aR)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-

8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4, 0.350 g, 0.6 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C se añadió ácido acético (0.72 mL, 12.0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1.5 g, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y acetato de etilo al 0-30% en hexano para dar rac-(5aR,6S,8aS)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (5) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,150 g, crudo; MS (ESI) m/z 580.03$[M+1]^+$.

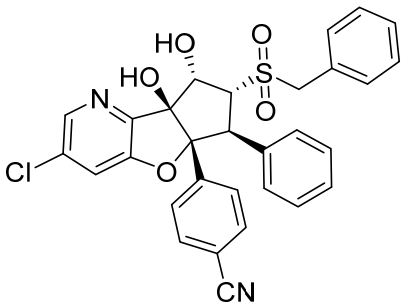
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 93F)

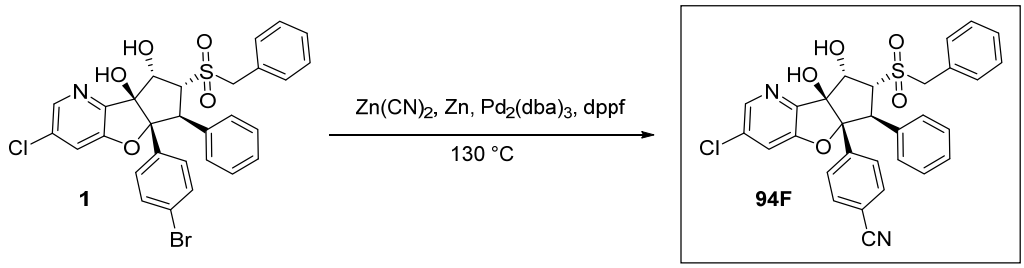
[0522] A una solución de rac-(5aR,6S,8aS)-7-(benciltio)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (5, 0.210 g, 0.36 mmol) en metanol (5 mL) a 0 °C se añadió una solución de oxone (0.274 g, 1.8 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de

reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y acetato de etilo al 0-50% en hexano para dar la mezcla. que se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 93F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.026 g, 11.8%; MS (ESI) m/z 612.12$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 3H), 6.4 (bs, 2H), 4.94-4.87 (m, 2H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H) y 4.30 (d, J = 12.9 Hz, 1H).

Ejemplo 94

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 94F)





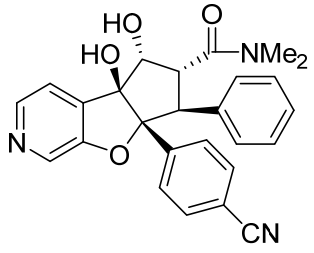
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 94F)

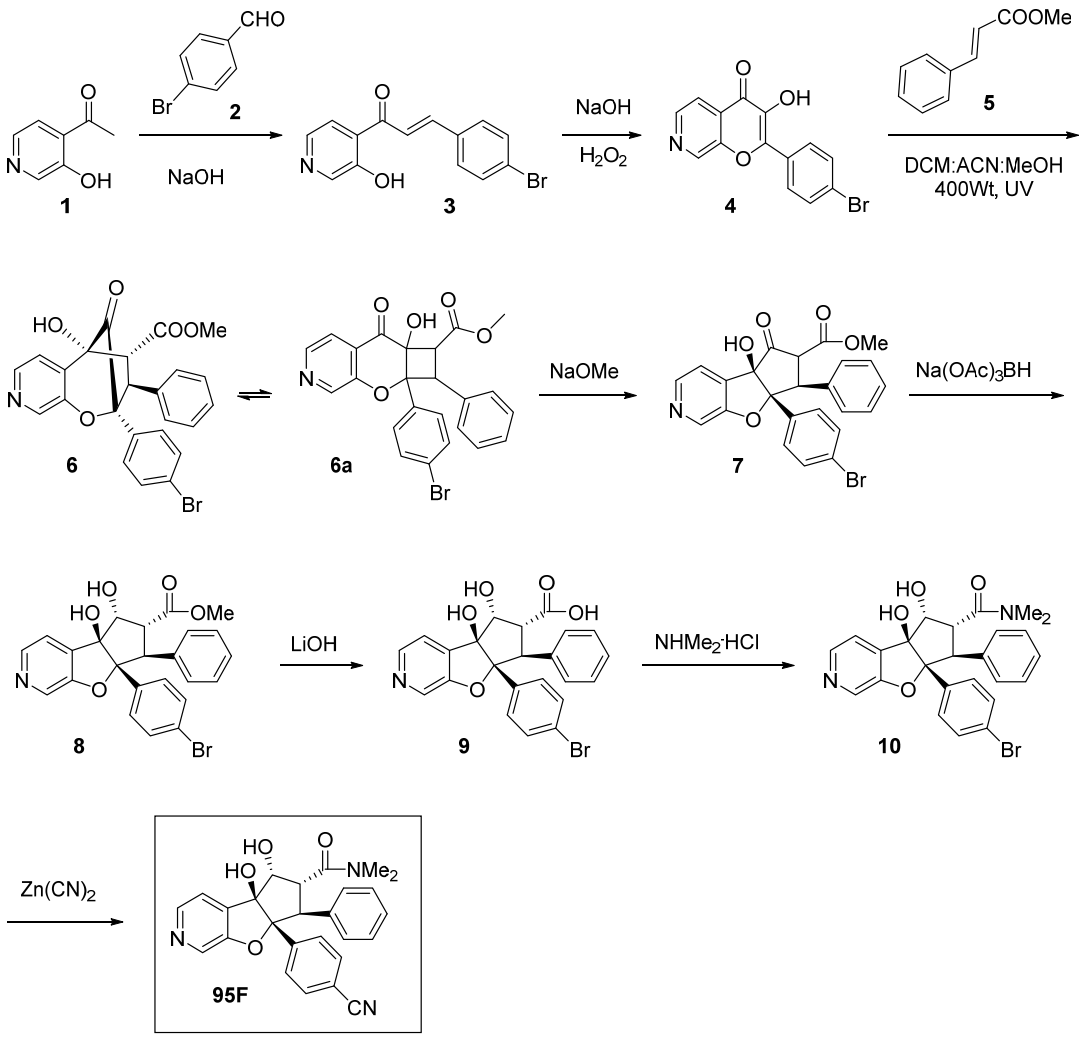
[0523] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 0.018 g, 0.029 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL), se añadió cianuro de zinc (0.020 g, 0.176 mmol) y polvo de zinc (0.0002 g, 0.0034 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0003 g, 0.000058 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0008 g, 0.00008 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C. por 3H. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo

y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(bencilsulfonil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 94F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.008 g, 50%; MS (ESI) m/z 559.2[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.39 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 4.4Hz, 1H), 4.91 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

Ejemplo 95

(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 95F)





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

[0524] A una solución de 1-(3-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 3.0 g, 21.89 mmol) y 4-bromobenzaldehído (2, 4.05 g, 21.89 mmol) en metanol (15 mL), se añadió hidróxido de sodio (2.62 g, 65.67 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridina-4-il)prop-2-en-1-

ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 6.0 g, 90.0%; MS (ESI) m/z 304.18[M+1]$^+$.

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

[0525] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (3, 6.0 g, 19.72 mmol) en etanol (120 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (5.52 g, 138.0 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (15.65 mL, 138.0 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60 °C. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío, pentano y se secó a vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4) como sólido amarillo. Rendimiento: 3.2 g, 51%; MS (ESI) m/z 316.16[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridina-4-carboxilato (6)

[0526] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4, 3.5 g, 11.0 mmol) y cinamato de metilo (5, 17.84 g, 110.0 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400

vatios de luz UV durante 24 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridina-4-carboxilato (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.0 g, 77%; MS (ESI) m/z 510.05 $[M+31]^+$.

Síntesis de rac-metilo (4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7)

[0527] Una solución de rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxipino [2,3-c]piridin-4-carboxilato (6, 4.0 g, 8.33 mmol) se suspendió en metanol (40 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (4.5 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-

carboxilato (7) como un sólido blanco. Rendimiento: 3.0 g, 75%; MS (ESI) m/z 480.04[M+1]$^+$.

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

[0528] Una solución de rac-metilo (4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7, 3.0 g, 6.24 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se enfrió a 0 °C, se añadió ácido acético (3.74 g, 62.40 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (13.54 g, 6.24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2-3% en metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.5 g, 50.0%; MS (ESI) m/z 482.31[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9)

[0529] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8, 1.0 g, 2.07 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2: 1: 1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.497 g, 20.7 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró y enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH ~ 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (9) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.75 g, 77%; MS (ESI) m/z 468.25$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (10)

[0530] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (9, 0.75 g, 1.59 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.742 g, 4.78 mmol),

hidroxibenzotriazol (0.732 g, 4.78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.71 mL, 9.57 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.650 g, 7.9 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (10) como un sólido blanquecino; Rendimiento: 0.50 g, 64%; MS (ESI) m/z 495.11$[M+1]^+$.

Síntesis de (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 95F)

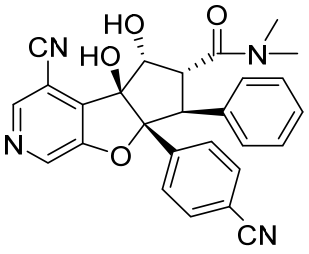
[0531] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (10, 0.200 g, 0.40 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.285 g, 2.42 mmol) y zinc (0.0031 g,

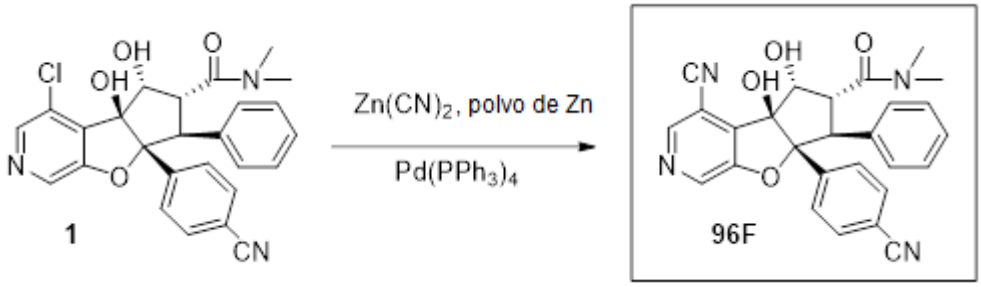
0.048 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.006 g, 0.008 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.008 g, 0.012 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7 , 7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 0.11 g, 62%. (Mezcla racémica); MS (ESI) m/z 442.36$[M+1]^+$; Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ]. Pico 1 (Cpd. N° 95F, 24 mg), $[\alpha]_D$-125.4° (c 0.23, $CHCl_3$), Rt = 4.356 min, ee > 99% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s) , 1H), 8.24 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.8 (d, J = 7.08 Hz, 2 H) 5.91 (s, 1H), 5.74 (d, J = 6.08 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.04 Hz, 1H) , 4.31 (d, J =

13.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.56 Hz, J = 7.60 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); Pico 2 (24 mg), $[\alpha]_D$ + 122.3° (c 0.264, $CHCl_3$), Rt = 14.114 min, ee > 99% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.05 (m , 3H), 6.8 (d, J = 7.08 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.74 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.08 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.60, 7.48 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 96

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 96F)





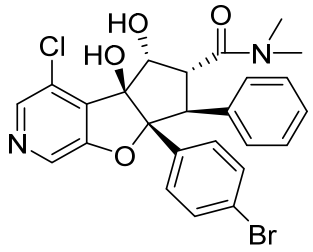
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 96F)

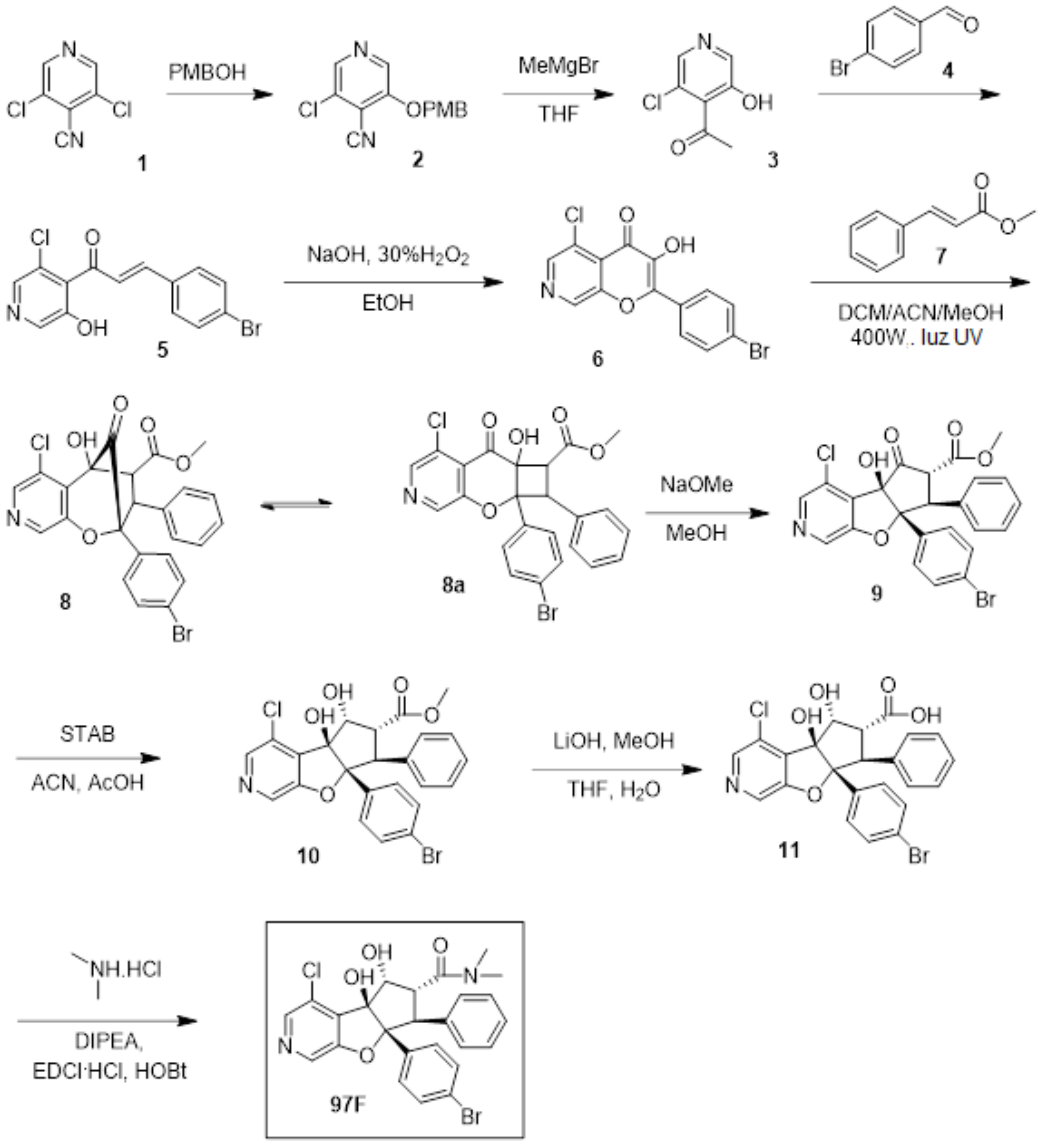
[0532] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.2 g, 0.419 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL), se añadió cianuro de zinc (0.98 g, 8.3 mmol) y polvo de zinc (0.013 g, 0.201 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos y se añadió tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.132 g, 0.117 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-ciano-7a-(4-cianofenil)4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 96F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.013 g, 6.6%; MS (ESI) m/z 467.27$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 7.6

Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 97

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 97F)





Síntesis de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (2)

[0533] A una solución de 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (1, 50.00 g, 289.0 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio 60% (13.87 g, 346.8 mmol) seguido de la adición de (4-metoxifenil)metanol (33.67 mL, 289.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

10 minutos. Después de completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (1000 mL), el compuesto sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi) isonicotinonitrilo (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 85.0 g, 95%; MS (ESI) m/z 275.16$[M+1]^+$.

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

[0534] A una solución de 3-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)isonicotinonitrilo (2, 10.0 g, 36.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 mL) a 0 °C, se añadió bromuro de metil magnesio (109.4 mL, 328.4 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 6 M a pH ~ 3 y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), agua (50 mL) y se alcalinizó con bicarbonato de sodio hasta pH ~ 10. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 25% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (3) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 2.94 g, 47%; MS (ESI) m/z 170.17$[M-1]^+$.

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

[0535] A una solución de 1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)etan-1-ona (3, 1.3 g, 7.57 mmol) en metanol (13mL), se añadió hidróxido de sodio (0.9 g, 22.7 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (4, 1.4 g, 7.57 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (20 mL). El sólido obtenido se filtró y se secó. El sólido obtenido se trituró con pentano, se filtró y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5 g, 98%; MS (ESI) m/z 336.1$[M-1]^+$.

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-5-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[2, 3-c]piridin-4-ona (6)

[0536] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-5-hidroxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (5, 2.5 g, 7.41 mmol) en etanol (75 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (0.36 g, 8.90 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5.88 mL, 51.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido obtenido se

filtró y se secó para obtener el compuesto crudo. El producto crudo obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-5-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (6) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.7 g, 26.0%; MS (ESI) m/z 351.3[M+1]$^+$.

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

[0537] Una solución de 2-(4-bromofenil)-5-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (6, 4.0 g, 11.3 mmol) y cinamato de metilo (7, 21.0 g, 113.4 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 18 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-6-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridin-4-carboxilato (8) como un sólido marrón amarillento. Rendimiento: 4.9 g, crudo. MS (ESI) m/z 512.42 [M-1]$^+$.

Síntesis de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (9)

[0538] El compuesto crudo rac-metilo (3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-6-cloro-5-hidroxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridin-4-carboxilato (8, 4.9 g) se suspendió en metanol (100 mL) y se trató con solución de metóxido sódico al 25% en metanol (20 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (9) como un sólido marrón. Rendimiento: 4.2 g, crudo.

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

[0539] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b-hidroxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (9, 4.0 g, 7.79 mmol) en acetonitrilo (40 mL) y ácido acético

(4.6 mL, 77.9 mmol), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16.91 g, 77.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (10) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.7 g, 42.5%; MS (ESI) m/z 516.16$[M+1]^+$.

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

[0540] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (10, 1.75 g, 3.39 mmol) en metanol: THF: agua (2:1:1, 50 mL), se añadió hidróxido de litio (1.63 g, 67.9 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de

completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado obtenido se filtró y se secó al vacío para dar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (11) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.6 g, 94%; MS (ESI) m/z 502.1[M+1]$^+$.

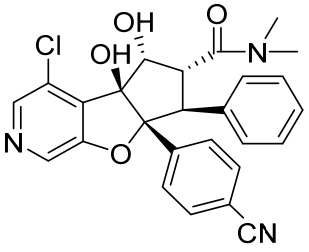
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 97F).

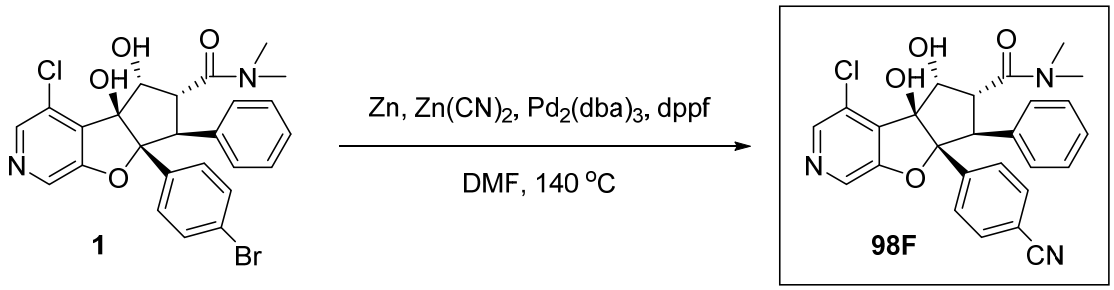
[0541] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (11, 1.6 g, 3.19 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.8 g, 9.57 mmol), hidroxibenzotriazol (1.46 g, 9.57 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.5 g, 19.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (1.3 g, 15.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 97F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 48%; MS (ESI) m/z 529.16$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H) 6.96-6.93 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

Ejemplo 98

(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 98F)





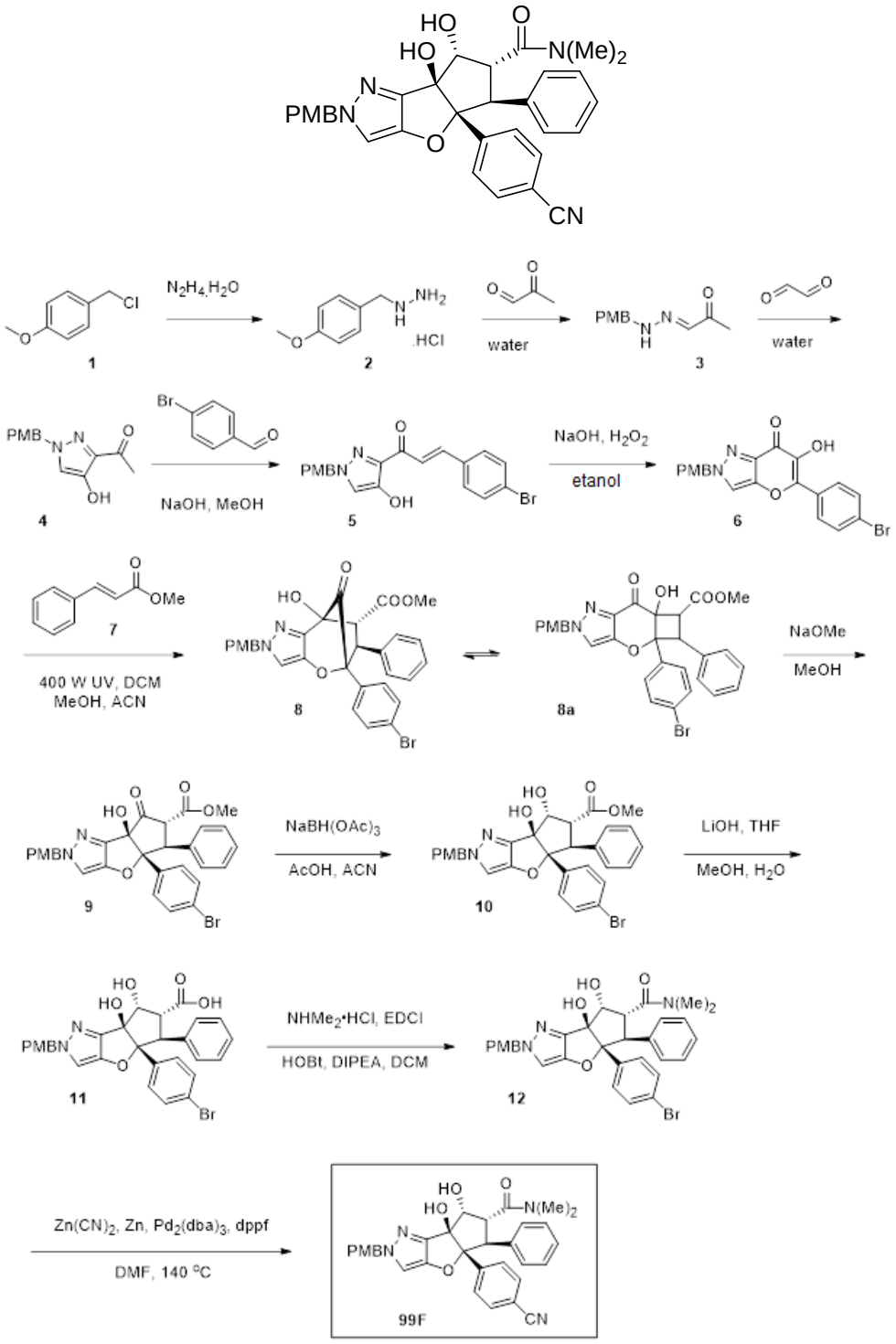
Síntesis de (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 98F)

[0542] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-cloro-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.6 g, 1.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.129 g, 0.568 mmol) y polvo de zinc (0.0088 g, 0.13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.022 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.065 g, 0.056 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C por 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-cloro-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida como un sólido

blanco. Rendimiento: 0.35 g, 65% (mezcla racémica). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ]. n-Hexano/IPA= 70/30 (v/v); Pico 1 (84 mg), $[\alpha]_D$ + 76.5 ° (c 0.4, $CHCl_3$), Rt = 12.226 min, ee: 98.08% MS (ESI) m/z 476.24$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 98F, 74 mg); MS (ESI) m/z 476.24$[M+1]^+$ $[\alpha]_D$-78.0 ° (c 0.4, $CHCl_3$), Rt = 17.345 min, ee: 97.02% .^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4,35-4.31 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 99

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 99F)



Síntesis de clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (2)

[0543] A una solución de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1, 50.0 g, 320 mmol) en etanol (1200 mL), se añadió hidrato de hidrazina (36.0 g, 777.3 mmol, solución acuosa al 80%) a 0 °C.

La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo crudo. El residuo obtenido se diluyó con etanol y se acidificó con cloruro de hidrógeno 6 N a pH ~ 2. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 50.0 g. El producto crudo se usó como tal en el siguiente paso. MS (ESI) m/z 153.1$[M+1]^+$.

Síntesis de (E)-1-(2-(4-metoxibencil)hidrazona)propan-2-ona (3)

[0544] La solución de clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (2, 20.0 g, 106.0 mmol) y piruvaldehído (16.7 g, 260.0 mmol) en agua (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar (E)-1-(2-(4-metoxibencil) hidrazona) propan-2-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 18.9 g, 65.9%; MS (ESI) m/z 205.04$[M-1]^-$.

Síntesis de 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (4)

[0545] La solución de (E)-1-(2-(4-metoxibencil)hidrazona)propan-2-ona (3, 18.0 g, 87.0 mmol) y glioxal (7.8 g, 260.0 mmol) en agua (100 mL)) se calentó a 100

°C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (4) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 6.4 g, 28.9%; MS (ESI) m/z 244.9[M-1]$^-$.

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (5)

[0546] A una solución de 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)etan-1-ona (4, 3.0 g, 12.19 mmol) en metanol (15 mL), se añadió hidróxido de sodio (1.46 g, 36.5 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (2.24 g, 12.19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-(4)-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.5 g, 70%; MS (ESI) m/z 411[M-1]$^-$.

Síntesis de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil) pirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (6)

[0547] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (5, 3.50 g, 8.49 mmol) en etanol (20 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (23 mL, 59.4 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (6.7 mL, 59.4 mmol, 30%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h (se observó exotermia). Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)pirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (6) como sólido marrón. Rendimiento: 2.0 g, 55.4%; MS (ESI) m/z 425.31[M-1]$^-$.

Síntesis de rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (8)

[0548] Una solución de 5-(4-bromofenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxibencil)pirano[3,2-c]pirazol-7(2H)-ona (6, 8.0 g, 18.69 mmol) y cinamato de metilo (7, 30.4 g, 187.1 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió con 400 vatios de luz UV durante 8 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión

reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con 0-5% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (8). Rendimiento: 6.0 g, crudo, MS (ESI) m/z 587.1$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-metilo (4aR, 5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (9)

[0549] El producto crudo rac-metilo (6S,7S,8R)-5-(4-bromofenil)-8-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-9-oxo-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-5,8-metanooxepino[3,2-c]pirazol-7-carboxilato (8, 6.00 g, crudo) se suspendió en metanol (50 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 40 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida, se diluyó la mezcla con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4aR, 5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-(4-metoxibencilo)-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-

hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (9). Rendimiento: 6.1 g, crudo, MS (ESI) m/z 587.3[M-1]$^-$

Síntesis de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (10)

[0550] A una solución de rac-metilo (4aR, 5S,6R,7aR)-4a-(4-bromofenil)-7a-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-7-oxo-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (9, 6.0 g, 10.2 mmol) en acetonitrilo (80 mL) y ácido acético (6.1 mL, 102.0 mmol) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (13.0 g, 61.2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (10)

como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.49 g, 8.3%; MS (ESI) m/z 591.36[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (11)

[0551] A una solución de rac-metilo (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxilato (10, 0.47 g, 0.79 mmol) en metanol: tetrahidrofurano: agua (3:2:1, 18 mL), se añadió hidróxido de litio (0.33 g, 7.9 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~ 3. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para dar ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (11) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.41 g, 89.4%, MS (ESI) m/z 577.09[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (12)

[0552] A una solución de ácido rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxílico (11, 0.4 g, 0.69 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.39 g, 2.07 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.32 g, 2.07 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.7 mL, 4.14 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.28 g, 3.48 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (12) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.26 g, 62.7%; MS (ESI) m/z 604.01$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-

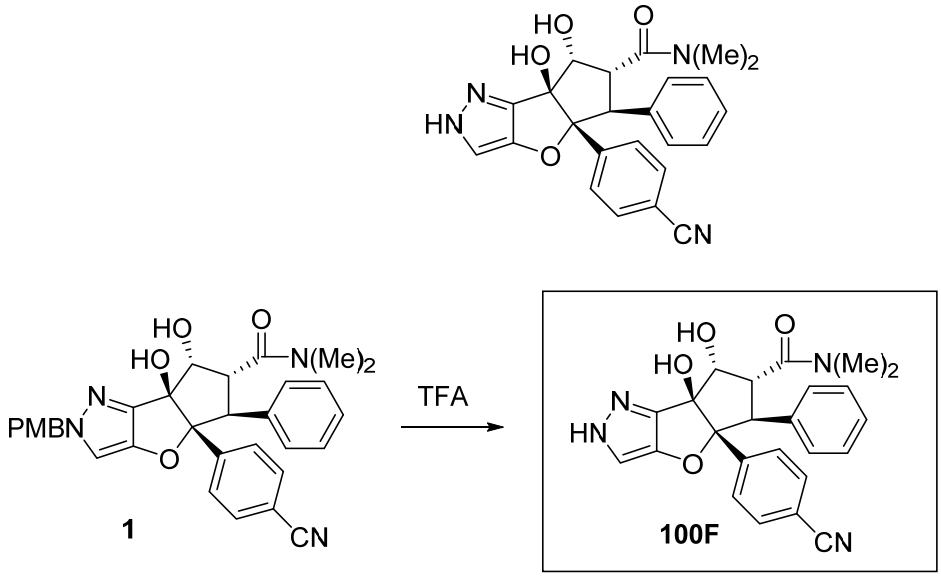
2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 99F)

[0553] A una solución de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (12, 0.100 g, 0.16 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.11 g, 0.99 mmol) y polvo de zinc (0.002 g, 0.019 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 min. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2 mg, 0.003 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5 mg, 0.004 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 99F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.068 g,

74.4% (racémico) MS (ESI) m/z 551.49[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz , 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 3H), 4.79 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 100

Rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 100F)

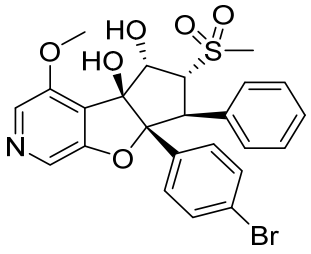


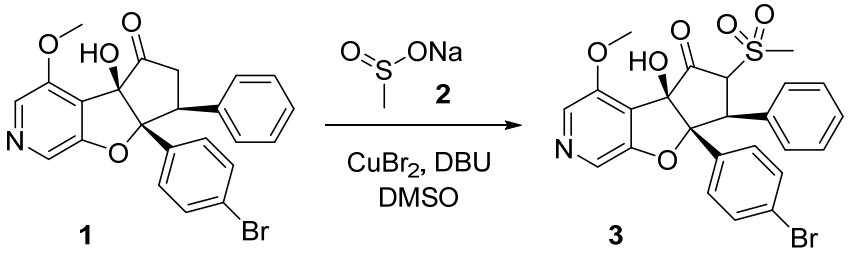
Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 100F)

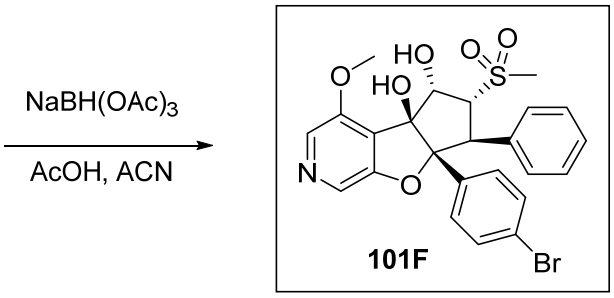
[0554] Al compuesto rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (1, 0.1 g, 0.18 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-cianofenil)-7,7a-dihidroxi-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 100F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.020 g, 25.4% (mezcla racémica); MS (ESI) m/z 431.24$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.80 (d, J = 6.96 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.85 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 101

Rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 101F)







Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (3)

[0555] A una solución de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.36 mL, 2.37 mmol) en dimetilsulfóxido (5.0 mL), se añadió bromuro de cobre (II) (6.0 mg, 0.027 mmol) a temperatura ambiente en presencia de aire. Rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (1, 0.18 g, 0.39 mmol) y metanosulfinato de sodio (2, 0.404 g, 3.9 mmol) en

dimetilsulfóxido (5.0 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente en presencia de aire. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización (controlado por MS), la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonilo))-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (3). Rendimiento: 0.1 g, crudo; MS (ESI) m/z 528[M-1]$^-$.

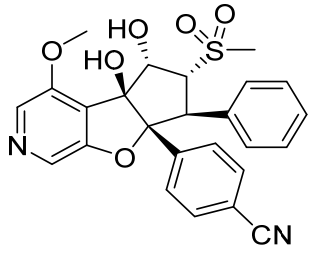
Síntesis de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 101F)

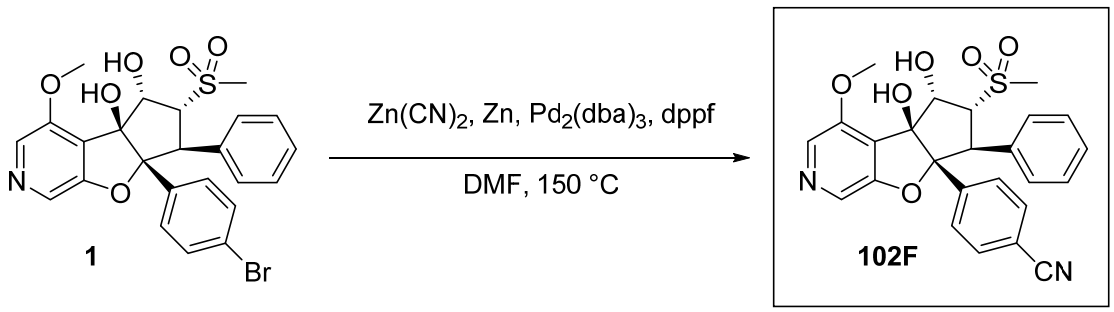
[0556] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (0.24 g, 1.13 mmol) y rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (3, 0.1 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se añadió ácido acético (0.1 mL, 1.81 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando 40% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 101F) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 3.8 mg, 0.3%. MS (ESI) m/z 532.13$[M+1]^+$; UPLC 99.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.05-7.04 (m, 3H), 6.17 (bs, 1H), 6.07 (bs, 1H), 4.81 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 4.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

Ejemplo 102

4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 102F)





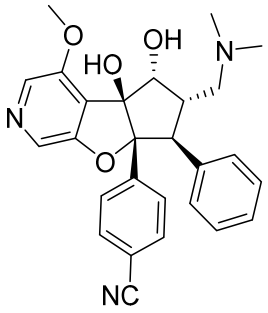
Síntesis de 4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 102F)

[0557] A una solución de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (1, 0.25 g, 0.47 mmol) en N,N-dimetilformamida (3.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.081 g, 0.7 mmol) y polvo de zinc (0.003 g, 0.04 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.008 g, 0.014 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.012 g, 0.014 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el

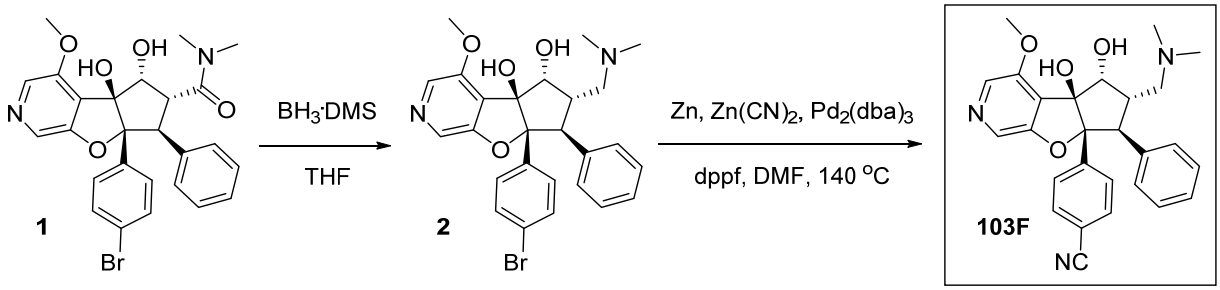
producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(metilsulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 110 mg, 48.8%. MS (ESI) m/z 479.19$[M+1]^+$; UPLC 98,5%; los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak ID (4.6 x 250) mm] usando n-Hexano/EtOH= 40/60 (v/v) fase móvil. Pico 1 (Cpd. N° 102F, 27.0 mg); $[\alpha]_D$ + 34.8° (c 0.25, $CHCl_3$); Rt = 7.65 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 479.17$[M+1]^+$; UPLC: 98.5%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). Pico 2 (20.0 mg); $[\alpha]^D$-31.5° (c 0.25, $CHCl_3$); Rt = 12.5 min, ee > 99%; MS (ESI) m/z 479.19$[M+1]^+$; UPLC: 99.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 3H), 6.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 103

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 103F)



103F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0558] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.80 g, 1.52 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.30 mL, 15.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de

reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo a 80 °C durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.41 g, 56.7%; MS (ESI) m/z 511.17$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N°103F)

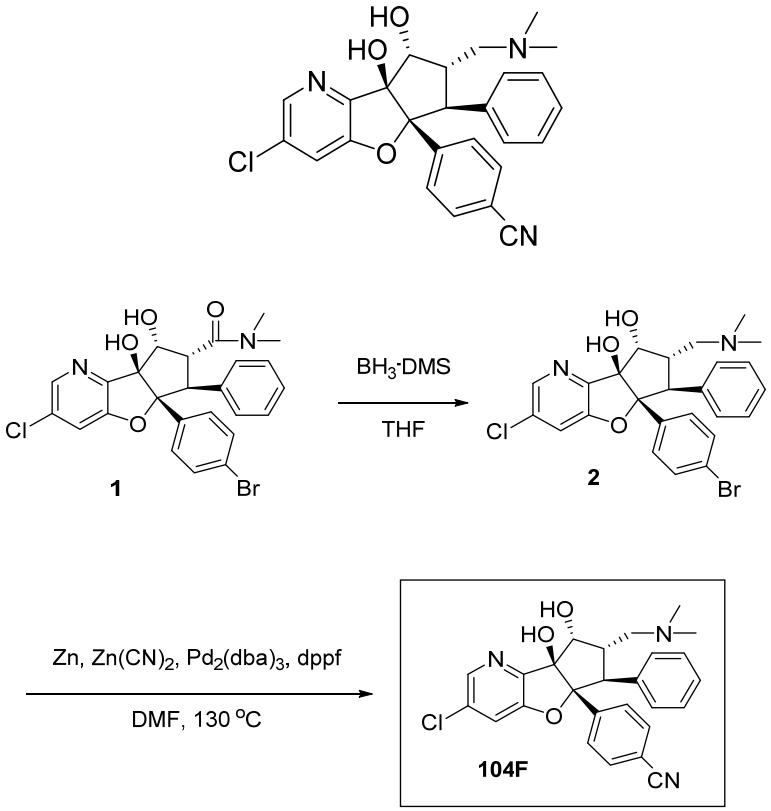
[0559] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.4 g, 1.04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.45 g, 3.92 mmol) y polvo de zinc (0.026 g, 0.39 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.021 g, 0.039 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.035 g, 0.039 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se

calentó la mezcla a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.220 g, 62.8% (racémico). MS (ESI) m/z 458.31$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [ID de chiralpak (4.6 x 250) mm, 5 µ]. Pico 1 (43 mg), Rt = 10.667 min, ee= 99.24%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz , 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.48 (d, J = 3.84 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H). Pico 2 (Cpd. N° 103F, 38 mg), $[\alpha]_D$ + 25.0° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 13.904 min, ee > 97%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz 2 H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.48 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14 Hz,

1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H).

Ejemplo 104

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (Cpd. N° 104F)



Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2)

[0560] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-

5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (7, 2.0 g, 3,78 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3.59 mL, 37.87 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con 1-5% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (8) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g, 61.8%; MS (ESI) m/z 515.32$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 104F)

[0561] A una solución de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol

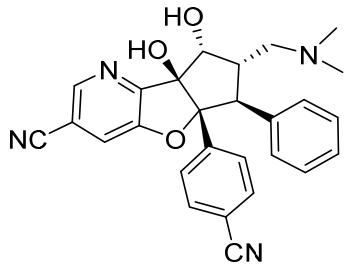
(8, 1.2 g, 2.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (48 mL), se añadió cianuro de zinc (0.273 g, 2.32 mmol) y polvo de zinc (0.304 g, 4.65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.025 g, 0.046 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.064 g, 0.069 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 130 °C durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 104F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.49 g, 46.2% (racémico). MS (ESI) m/z 462.23$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ], n-hexano/EtOH 20/80 V/V.

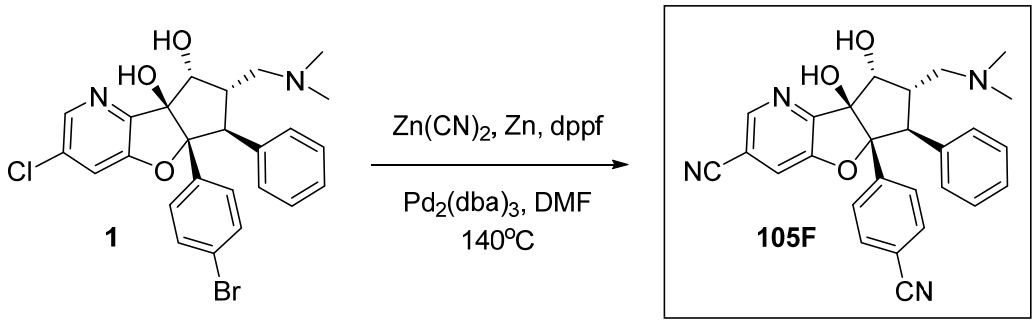
Pico 1 (137 mg), $[\alpha]_D$-110.4° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 4.580 min, ee: 98.5% MS (ESI) m/z 462.23$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 8.18 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.42 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.15-6.98 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 (d, J = 13.90 Hz, 1H) , 3.24 (bs, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (s, 6H). Pico 2 (133 mg), $[\alpha]_D$ + 105.4° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 12.693 min, ee: 99,9%, MS (ESI) m/z 462.23$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.42 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.15-6.98 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 (d, J = 13.90 Hz, 1H), 3.24 (bs, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (s, 6H).

Ejemplo 105

5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 105F)





Síntesis de 5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 105F)

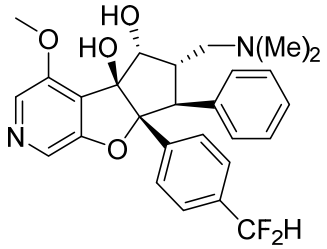
[0562] A una solución de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 0.4 g, 0.77 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.099 g, 0.85 mmol) y polvo de zinc (0.099 g, 1.55 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.011 g, 0.015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.021 g, 0.023 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se

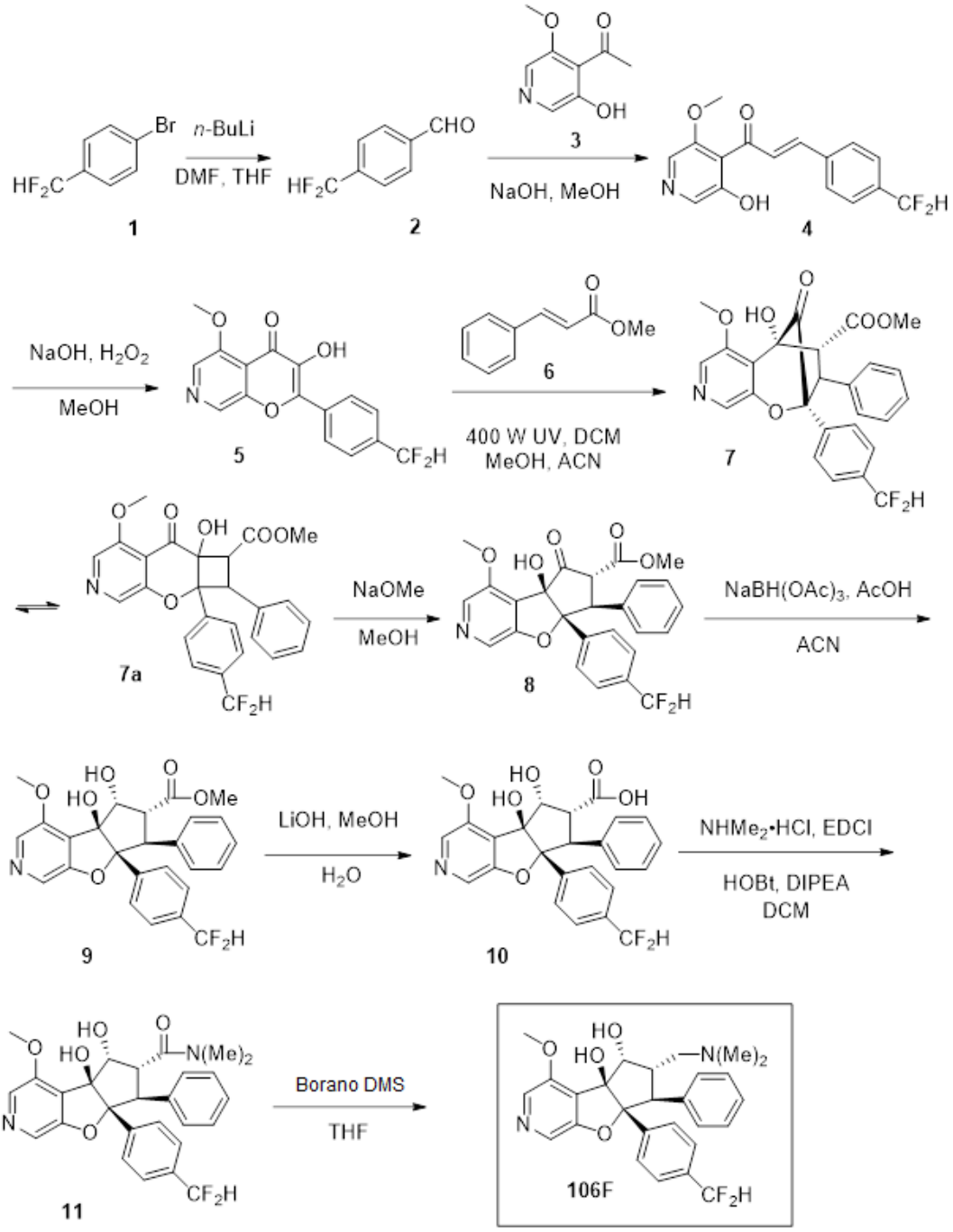
concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep), usando 0-15% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El Compuesto se repurificó de nuevo mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm]; 0.1% de TEA en n-Hexano/IPA= 80/20 (v/v); Rendimiento: 120 mg, 34%; Pico 1 (Cpd. N° 105F, 7 mg), $[\alpha]_D$- 71.9° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 22.203, ee > 99%; MS (ESI) m/z 453.29$[M+1]^+$; UPLC: 98.48%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11-7.00 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 4.48 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.00-1.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H). El pico 2 (4 mg), $[\alpha]_D$ + 21.9° (c 0.266, $CHCl_3$), Rt = 34.931, ee > 98%; MS (ESI) m/z 453.29$[M+1]^+$; UPLC: 99.54%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.60 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-6.98 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H),

3.96 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.41-3.25 (m, 1H), 2.60-2.4 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H).

Ejemplo 106

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 106F)





Síntesis de 4-(difluorometil)benzaldehído (2)

[0563] A una solución de 1-bromo-4-(difluorometil) benceno (1, 35.0 g, 169.08 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 mL), se añadió n-butil-litio en hexano (2.5 M, 67.0 mL, 169.08 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a -78 °C. La masa

de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (38.48 mL, 507.24 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó adicionalmente a -78 °C durante 1 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se llevó a 0 °C y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando acetato de etilo al 2% en hexanos como eluyente. La fracción deseada se concentró por debajo de 30 °C a presión reducida para proporcionar 4-(difluorometil)benzaldehído (2) como un líquido amarillo claro (altamente inestable). Rendimiento: 17.0 g, 64%; MS (ESI) m/z pobre ionización.

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

[0564] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (3, 12.6 g, 75.4 mmol) en metanol (50 mL), se añadió hidróxido de sodio (6.03 g, 150.0 mmol) y 4-(difluorometil)benzaldehído (2, 11.7 g, 75.4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y luego se neutralizó a pH ~ 7 con cloruro de hidrógeno 6M a 0 °C, el sólido obtenido se filtró, se lavó con

agua en exceso y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-(difluorometil)fenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 20.2 g, MS (ESI) m/z 304.13 $[M-1]^-$.

Síntesis de 2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (5)

[0565] A una solución de (E)-3-(4-(difluorometil)fenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (4, 20.2 g, 65.5 mmol) en metanol (200 mL), se añadió hidróxido de sodio al 10% (65.6 mL, 163.9 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (18.6 mL, 163.9 mmol, 30%) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante 45 minutos a 0 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se neutralizó y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El solvente se separó por destilación y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para proporcionar 2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona. (5) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 5.5 g, 26%; MS (ESI) m/z 318.23 $[M-1]^-$.

Síntesis de rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (7,7a)

[0566] Una solución de 2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (5, 5.5 g, 17.24 mmol) y

cinamato de metilo (6, 28.0 g, 172.4 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió durante 16 h bajo 400 vatios de luz UV. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato(7,7a) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8)

[0567] El producto crudo rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)fenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (7.7a, 6.0 g) se suspendió en metanol (60 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 60 mL) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se diluyó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de

etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8) como un sólido marrón. Rendimiento: 5.3 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (9)

[0568] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (14.0 g, 66.1 mmol), rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8, 5.3 g, 11 mmol) en acetonitrilo (50 mL), se añadió ácido acético (6.6 mL, 110.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (40 g, RediSep) usando 90% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a

presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (9) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2.35 g, 44%; MS (ESI) m/z 482.22 $[M-1]^-$.

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

[0569] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (9, 2.35 g, 4.86 mmol) en metanol y agua (3:1, 24 mL), se añadió hidróxido de litio (1.16 g, 48.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse, el metanol se separó por destilación y la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M a pH ~ 6. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (10) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.97 g, 93%; MS (ESI) m/z 468.31$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (11)

[0570] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (10, 0.6 g, 1.27 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.73 g, 3.83 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.518 g, 3.83 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.34 mL, 7.67 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.518 g, 6.39 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, RediSep) usando 90% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-

c]piridin-6-carboxamida (11) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.59 g, 93%; MS (ESI) m/z 497.42[M+1]$^+$.

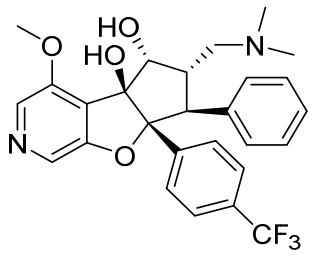
Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 106F)

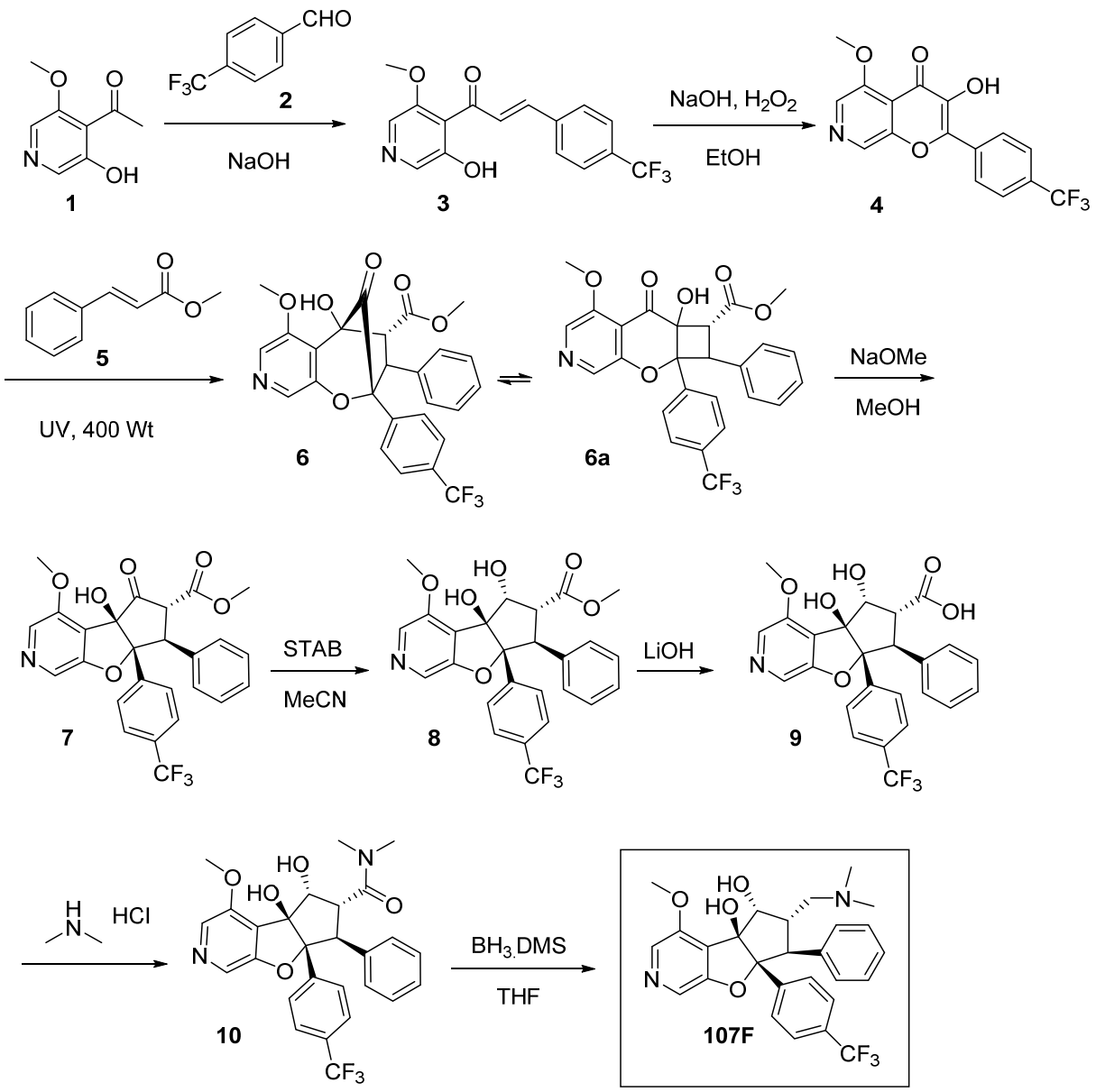
[0571] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (11, 0.59 g, 1.18 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió sulfuro de borano dimetilo (1.13 mL, 11.8 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 2 h a 60 °C. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol (5.0 mL) y se calentó de nuevo durante 10 ha 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, RediSep) usando metanol al 20% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 75 mg, 13%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm]. Fase móvil:

TEA al 0.1% en n-Hexano/EtOH= 85/15 (v/v). Pico 1 (46 mg), $[\alpha]_D$ + 9.6° (c 0.250, $CHCl_3$), Rt = 14.72, ee > 99% MS (ESI) m/z 483.28$[M+1]^+$ UPLC: 98.5%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.83 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.98 (s, 1H). Pico 2 (Cpd. N° 106F, 29 mg), $[\alpha]_D$-2.4° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 26.39, ee > 99% MS (ESI) m/z 483.33$[M+1]^+$, UPLC: 99.3%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H) 6.97-6.95 (m, 3H), 6.83 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 5.641 (s, 1H), 4.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

Ejemplo 107

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 107F)





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

[0572] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 10.0 g, 59.8 mmol) y 4-(trifluorometil) benzaldehído (2, 10.41 g, 59.8 mmol) en metanol (50 mL), se añadió hidróxido de sodio (7.17 g, 179.4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse,

la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 7 a 0 °C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 16.1 g, 83.0%; MS (ESI) m/z 324,22$[M+1]^+$.

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4)

[0573] A una solución de (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3, 15.0 g, 46.4 mmol) en etanol (150 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (2.22 g, 55.68 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (36.80 mL, 324.8 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60 °C. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M a pH ~ 7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío, pentano y se secó a vacío para proporcionar 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 3.2 g, 20%; MS (ESI) m/z 338.09$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato (6)

[0574] Una solución de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4, 3.2 g, 9.48 mmol) y cinamato de metilo (5, 15.38 g, 94.88 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 24 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.5 g, 74%; MS (ESI) m/z 499.39$[M-1]^-$.

Síntesis de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7)

[0575] Una solución de rac-metilo (3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-

tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6, 3.5 g, 7.0 mmol) se suspendió en metanol (35 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (7.0 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7) como un sólido marrón. Rendimiento: 3.2 g, crudo; MS (ESI) m/z 500.16$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8)

[0576] Una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7, 3.2 g, 6.40 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se enfrió a 0 °C, se añadió ácido acético (3.84 g, 64.07 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (8.14 g, 38.44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente.

Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2-3% en metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g, 38.0%; MS (ESI) m/z 502.19$[M+1]^+$.

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

[0577] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8, 1.2 g, 2.39 mmol) en metanol, tetrahidrofurano y agua (2:1:1, 12 mL), se añadió hidróxido de litio (0.574 g, 23.9 mmol) y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró y enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico

1 M hasta pH ~ 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0.90 g, 80%; MS (ESI) m/z 488.37$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (10)

[0578] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (9, 0.9 g, 1.84 mmol) en diclorometano (18 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.859 g, 5.53 mmol), hidroxibenzotriazol (0.846 g, 5.53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.82 mL, 11.04 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.750 g, 9.2 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (10) como un sólido blanquecino; Rendimiento: 0.60 g, 64%; MS (ESI) m/z 515.22$[M+1]^+$.

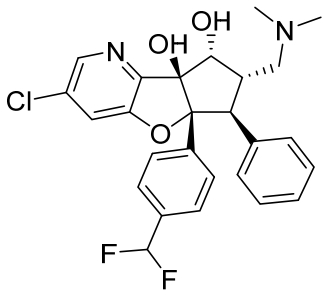
Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 107F)

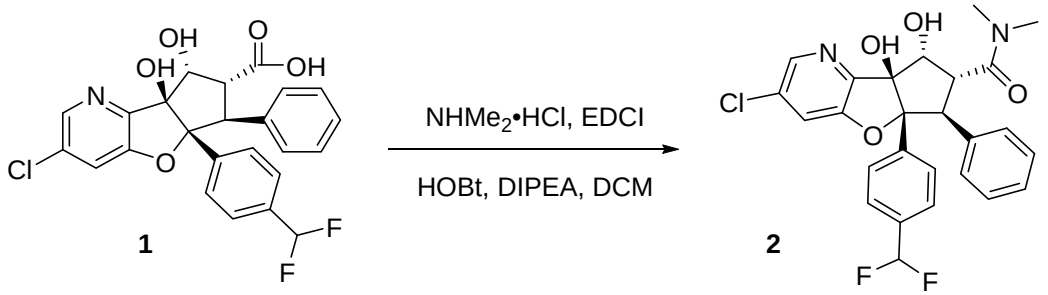
[0579] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (10, 0.6 g, 1.16 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL), se añadió dimetilsulfuro de borano (1.10 mL, 11.66 moles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.0 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C, luego se sometió a reflujo a 70 °C durante 36 h. Los solventes se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5-10% en metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para

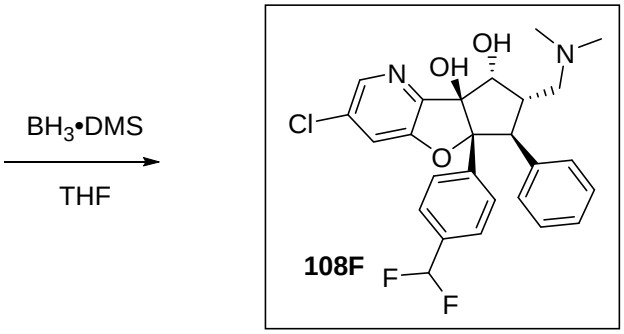
dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco; Rendimiento: 0.310 g, 53% (mezcla racémica), MS (ESI) m/z 501.27$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5µ], dietilamina al 0.1% en n-hexano/isopropanol 70/30 v/v; Pico 1 (42 mg), $[\alpha]_D$ + 34.1° (c 0.3, $CHCl^3$), Rt = 7.587 min, ee= 99.78%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H) 7.08 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.14 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.92 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 21.16 Hz 1H), 2.21 (s, 6H), 1.99 (s, 2H); Pico 2 (Cpd. N° 107F, 65 mg), $[\alpha]_D$-53.2° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 15.337 min, ee= 99.60%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H) 7.07 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.51 (d, J = 3.16, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (d, J = 14.04 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.99 (d, J = 9.4 Hz, 2 H).

Ejemplo 108

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 108F)







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

[0580] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (1, 0.47 g, 1.00 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.576 g, 3.00 mmol), hidroxibenzotriazol (0.46 g, 3.00 mmol)

y N,N-diisopropiletilamina (0.776 g, 6.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.408 g, 5.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4.0 g, RediSep) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (2) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0.35 g, 70%; MS (ESI) m/z 501.13$[M+1]^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 108F)

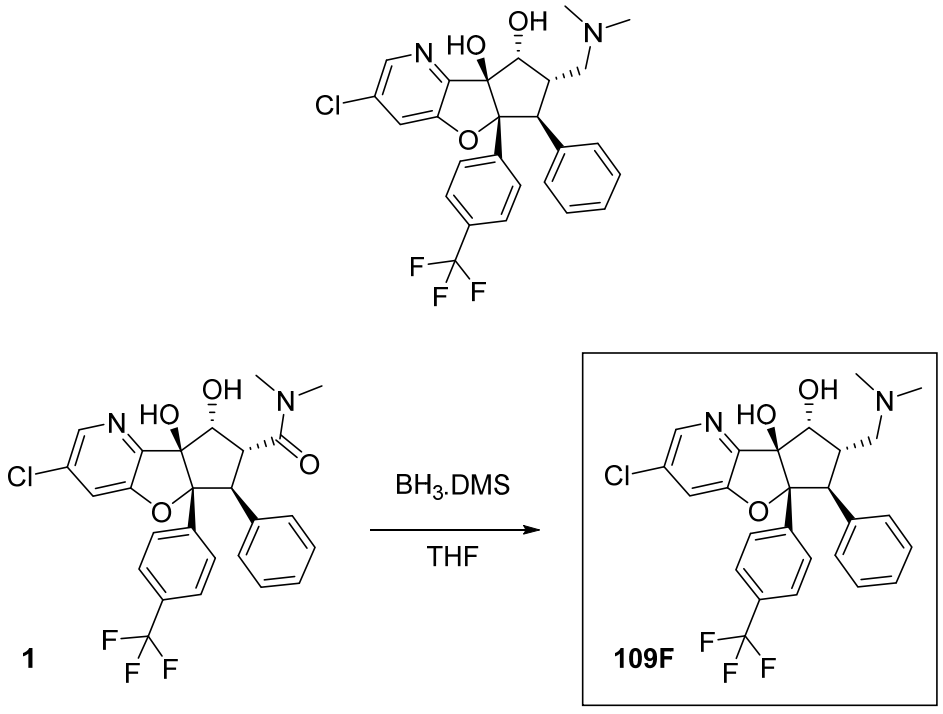
[0581] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS) 3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (2, 0.35 g, 0.6796 mmol) en tetrahidrofurano seco (6.0 mL) a 0 °C se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo

(0.66 mL, 6.796 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60-70 °C durante 5 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó de nuevo durante 10 ha 60 °C. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante Combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. La fracción deseada se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8,8a-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 80 mg, 23.53%; MS (ESI) m/z 487.15$[M+1]^+$, UPLC: 98.5%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm]; n-Hexano/EtOH= 75/25 (v/v); Pico 1 (Cpd. N° 108F, 2.2 mg); Rt = 7.69, ee > 99%; MS (ESI) m/z 487.22$[M+1]^+$; UPLC: 98.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 5H), 6.82 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.00 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H). Pico 2 (2.1 mg); Rt = 19.71, ee > 95%; MS (ESI) m/z 487.23$[M+1]^+$; UPLC: 99.0%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 5H), 6.83 (t, J = 57.1 Hz, 1H), 6.02 (S, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.89 (d, J = 14.5

Hz, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.02 (bs, 1H), 1.90 (s, 1H).

Ejemplo 109

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 109F)



Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 109F)

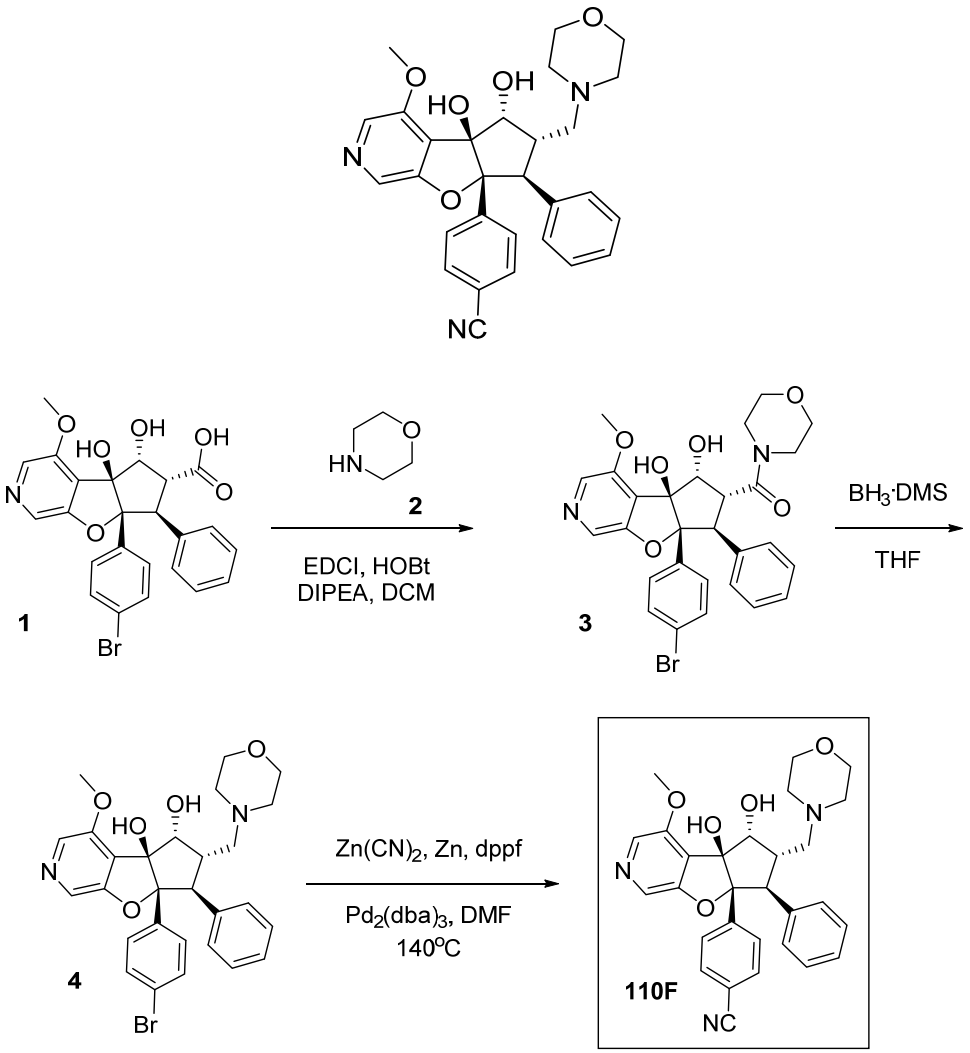
[0582] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-

carboxamida (1, 0.20 g, 0.386 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.36 mL, 3.86 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 3 horas a 60 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (3.0 mL) y se calentó de nuevo durante 10 ha 60 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12.0 g, columna RediSep) usando metanol al 20% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 32 mg, 16%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm] usando n-Hexano/EtOH= 70/30 (v/v) fase móvil. El pico 1 (Cpd. N° 109F, 17 mg), $[\alpha]_D$-93.2° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 6.12, ee > 99%. MS (ESI) m/z 505.19$[M+1]^+$, UPLC: 97.06%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.09-6.97 (m , 5H), 6.09 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.05 (m, 1H). Pico 2 (11 mg), $[\alpha]_D$ + 99.1° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 12.18, ee > 99%. MS (ESI) m/z 505.19$[M+1]^+$, UPLC: 97.92%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.18 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41-

7.38 (m, 4H), 7.09-6.96 (m , 5H), 6.09 (s, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.02-2.00 (m, 1H).

Ejemplo 110

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 110F)



Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (3)

[0583] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.2 g, 2.40 mmol) en diclorometano (12 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (1.37 g, 7.22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.97 g, 7.22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.21 mL, 12.12 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió morfolina (2, 0.63 g, 7.20 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-4% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.91 g, 66%; MS (ESI) m/z 567$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0584] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (3, 0.8 g, 1.41 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.1 mL, 14.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo a 80 °C durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 80%; MS (ESI) m/z 553.17$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

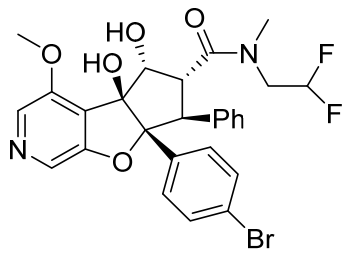
ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 110F)

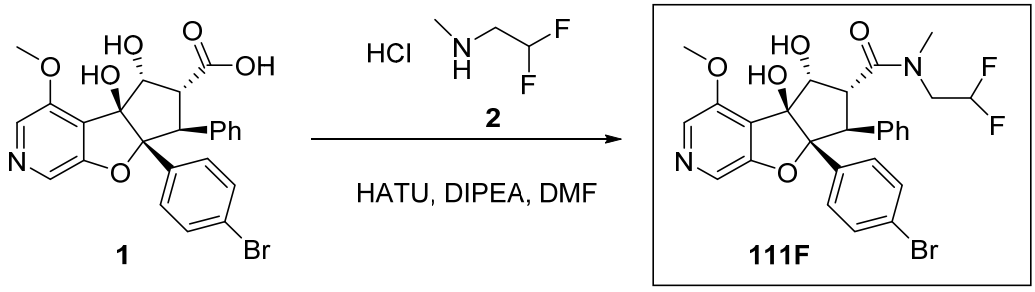
[0585] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 0.6 g, 1.00 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.76 g, 6.52 mmol) y polvo de zinc (0.07 g, 0.12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.006 g, 0.02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.003 g, 0.003 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 3-4% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.30 g, 55% (mezcla racémica). Los enantiómeros se separaron mediante

HPLC quiral preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ], n-Hexano/EtOH= 30/70 v/v. Pico 1 (Cpd. N° 110F, 69 mg), $[\alpha]_D$-4.0° (c 0.45, $CHCl_3$), Rt = 5.548 min, ee > 99.88%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz 2 H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (bs, 4H), 3.31 (bs, 1H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.33 (bs, 1H), 2.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 458.31[M+1]$^+$; Pico 2 (60 mg), $[\alpha]_D$ + 4.3° (c 0.28, $CHCl_3$), Rt = 8.285 min, ee > 95.22%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (bs, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.33 (bs, 1H), 2.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 458.31[M+1]$^+$.

Ejemplo 111

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 111F)





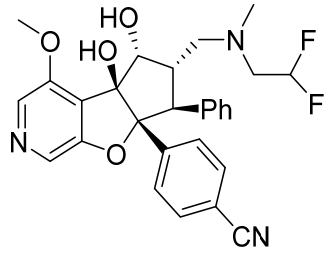
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 111F)

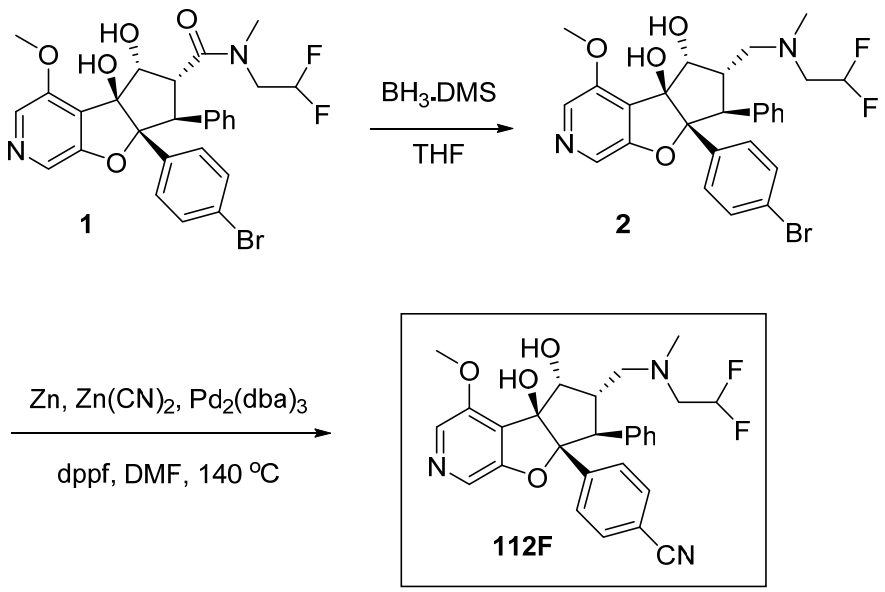
[0586] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.0 g, 2.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (2.29 g, 6.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.8 mL, 10.0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Luego se añadió clorhidrato de 2,2-difluoroetan-1-amina (2, 0.39 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 3% en diclorometano como eluyente. Se realizó una purificación

adicional en HPLC preoperatoria de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd N° 111F) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.6 g, 54%; MS (ESI) m/z 575.25[M+1]$^+$, UPLC: 99.64%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 4H) 6.97 (d, J = 7.01 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.56-6.29 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 5.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 112

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 112F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.6 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.0 mL, 10.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 80 °C durante 6 h. Los solventes se concentraron y el compuesto se secó para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.55 g, 95%; MS (ESI) m/z 559.57 $[M-1]^-$, UPLC: 89.48%.

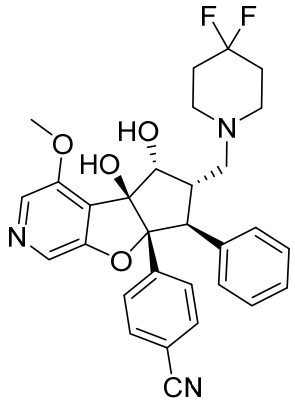
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 112F)

[0587] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.55 g, 0.98 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (690 mg, 5.89 mmol) y polvo de zinc (13 mg, 0.19 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16.0 mg, 0.029 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (27.0 mg, 0.029 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 6 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 30% de acetato de

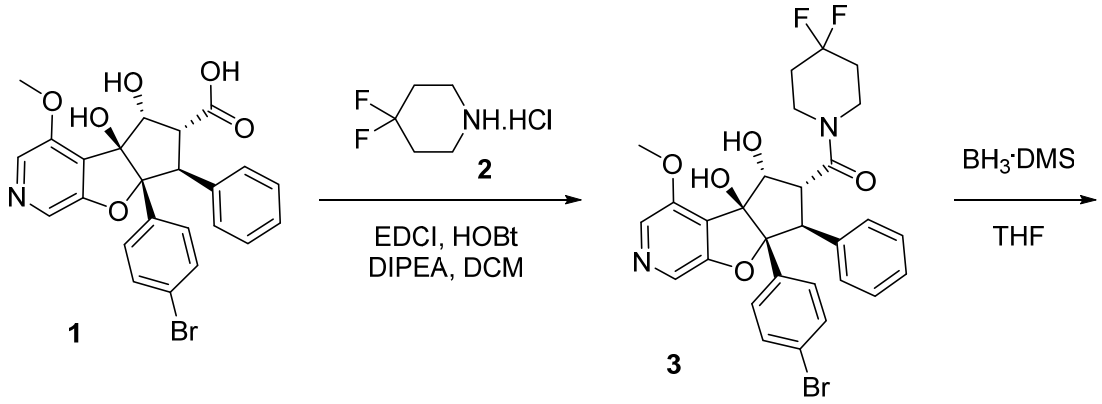
etilo en hexanos como eluyente. El producto crudo se sometió a HPLC de preparación de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IB (4.6 x 250)mm] usando 0.1% de TEA en n-Hexano/IPA= 80/20 (v/v) fase móvil. Rendimiento: 0.12 g, 23%, pico 1 (49 mg), $[\alpha]_D$+ 48.8° (c 0.24, $CHCl_3$), Rt = 9.414 min, ee > 99%. MS (ESI) m/z 508.29$[M+1]^+$; UPLC: 99.36%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 5H), 6.33-6.06 (m, 1H), 4.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J = 14.0 H, 1H), 3.31-2.87 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.53 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 112F, 49 mg), $[\alpha]^D$-10.8 °C (c 0.24, $CHCl_3$), Rt = 14.357 min, ee > 99%. MS (ESI) m/z 508.29$[M+1]^+$; UPLC: 96.14%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 5H), 6.31-5.17 (m, 1H), 4.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.8, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

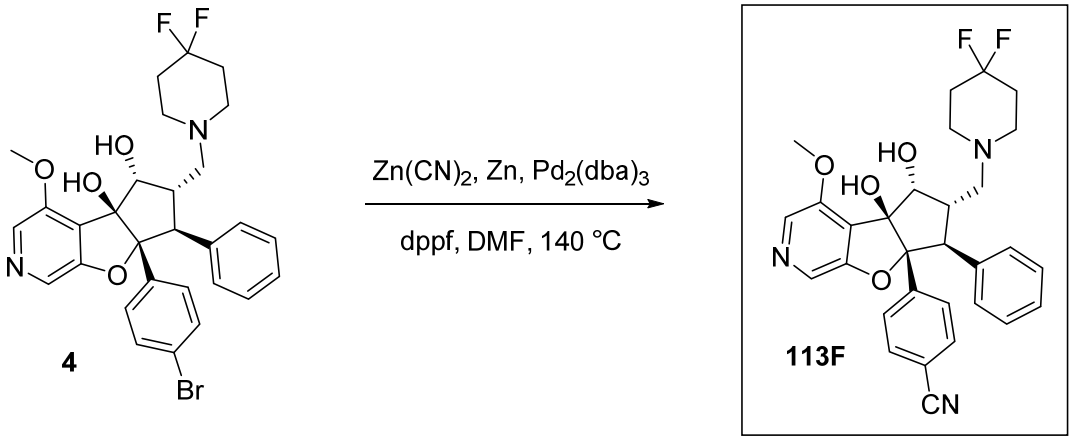
Ejemplo 113

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 113F)



5





Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (3)

[0588] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.9 g, 1.8 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (1.03 g, 5.41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.72 g, 5.41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.65 mL, 9.12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 5 minutos antes de añadir clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (2, 1,4 g, 9.12 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 ha TA. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-4% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4,4-

difluoropiperidin-1-il)metanona (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.67 g, 67%; MS (ESI) m/z 601.01[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0589] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (3, 0.6 g, 1.00 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.0 mL, 10.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y a reflujo a 80 °C durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron en rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.560 g, 95.7%; MS (ESI) m/z 587.17[M+1]$^+$.

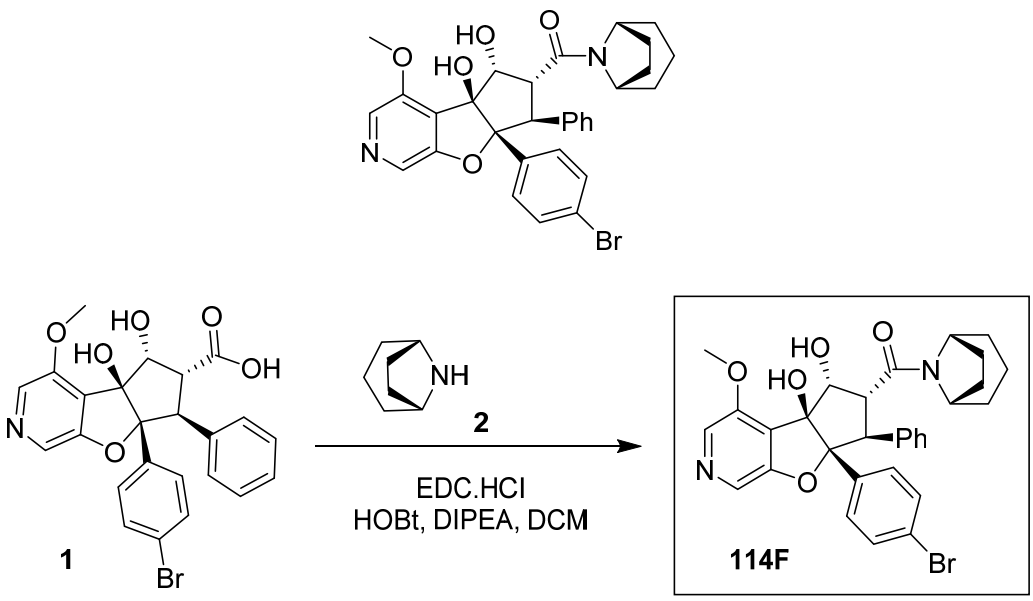
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 113F)

[0590] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol(4, 0.50 g, 0.85 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.59 g, 5.12 mmol) y polvo de zinc (0.006 g, 0.10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.009 g, 0.0025 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.023 g, 0.025 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 140 °C durante 4 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 2-4% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-

fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.325 g, 71% (mezcla racémica). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ] en n-hexano/isopropanol isocrático 80/20 v/v. Pico 1 (79 mg), $[\alpha]_D$ + 10.0° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 10.477 min, ee= 99.90%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 H, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.70-2.49 (m, 5H), 2.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.97 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 458.3$[M+1]^+$; Pico 2 (Cpd. N° 113F, 74 mg), $[\alpha]_D$-4.4° (c 0.27, $CHCl^3$), Rt = 13.904 min, ee= 99.42%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 H, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.70-2.49 (m, 5H), 2.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.97 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 458.31$[M+1]^+$.

Ejemplo 114

Rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (Cpd. N° 114F)



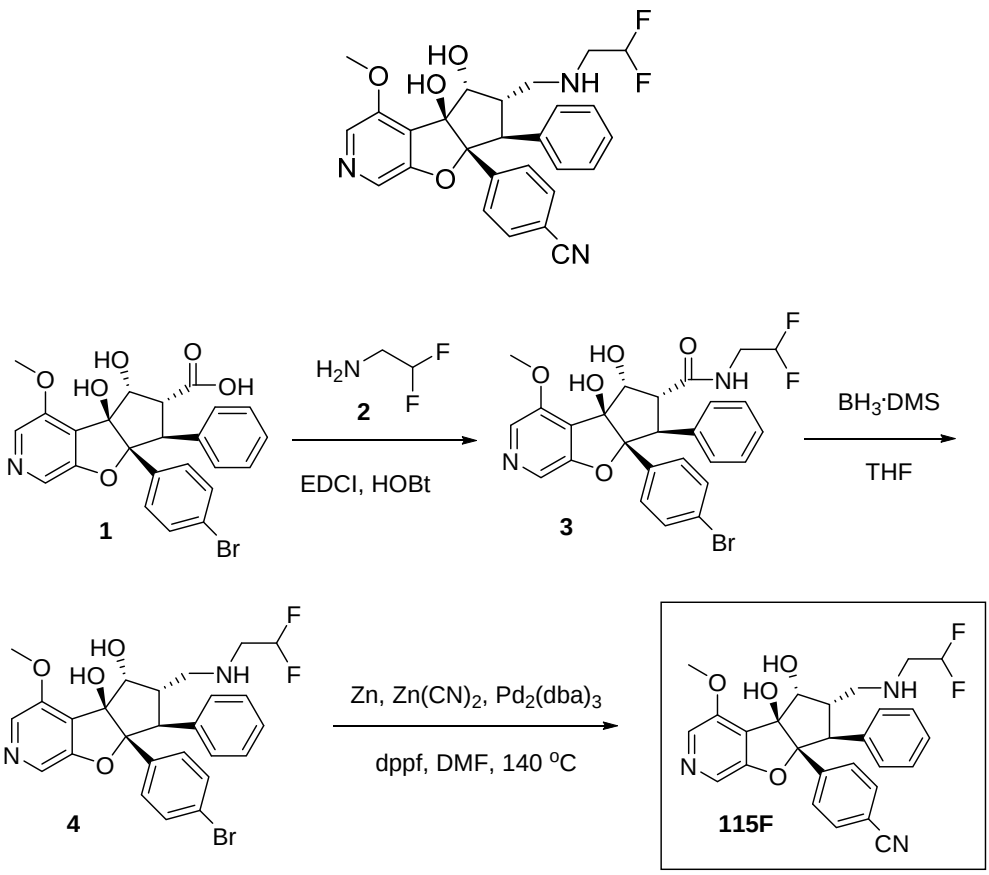
Síntesis de Rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 114F)

[0591] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.05 g, 0.10 mmol) en diclorometano (5.0 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.043 g, 0.32 mmol), hidroxibenzotriazol (0.04 g, 0,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.5 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió 8-azabiciclo[3.2.1]octano (0.016 g, 0.15 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 5 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (Cpd. N° 114F) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.0 mg, 43%. MS (ESI) m/z 591.18[M+1]+; UPLC 99.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, a alta temperatura VT (373K) δ: 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.01-1.78 (m, 8H), 1.60-1.55 (m, 4H).

Ejemplo 115

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 115F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3)

[0592] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (1, 1.00 g, 2.01 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g, 6.03 mmol), hidroxibenzotriazol (0.923 g, 6.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.81 g, 14.08 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió 2,2-

difluoroetan-1-amina (2, 0.814 g, 10.06 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-3% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.00 g, 83%; MS (ESI) m/z 561.14$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil) amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0593] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (3, 1.0 g, 1.78 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.35 g, 70.85 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó

lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 82%; MS (ESI) m/z 547.20$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 115F)

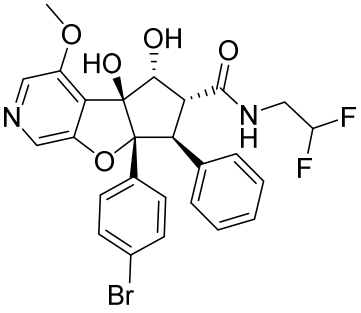
[0594] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((((2,2-difluoroetil) amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4biclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 0.6 g, 1.09 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.771 g, 6.59 mmol) y polvo de zinc (0.0085 g, 0.131 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue desgasificada con argón durante 15 min. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno

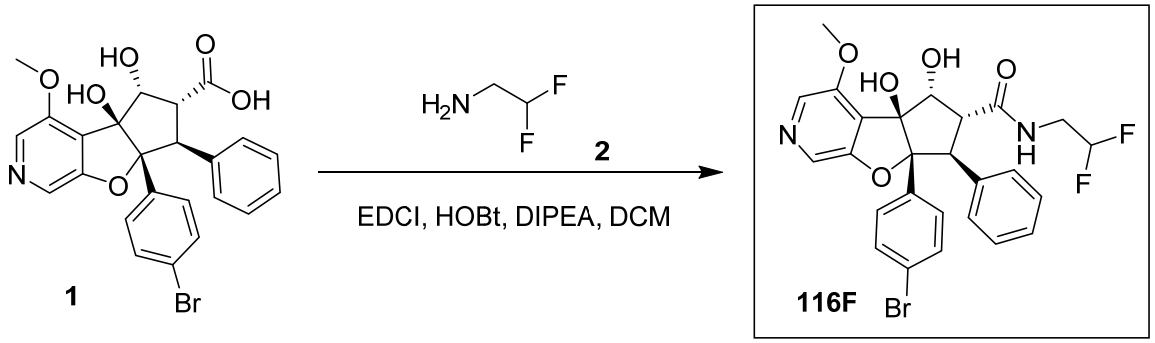
(0.012 g, 0.021 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.030 g, 0.032 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 min adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C durante 8 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.230 g, 42% (racémico); MS (ESI) m/z 494.32$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ] en hexano/IPA= 20/80 (v/v). Pico 1 (Cpd. N° 115F, 113 mg), $[\alpha]_D$ + 48.6° (c 0.283, $CHCl_3$), Rt = 6.441 min, ee: 99.66%; MS (ESI) m/z 494.32$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.36 Hz, 2H) , 7.37 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 6.10-5.70 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.19 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 12.56 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 15.42 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 11.84 Hz, 1H), 2.54 (m,

1H). Pico 2 (117 mg), $[\alpha]^{D}$-48.9° (c 0.35, $CHCl_3$), Rt = 19.449 min, ee: 99.67%; MS (ESI) m/z 494.32$[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 6.11-5.70 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.19 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 12.56 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 15.42 Hz, 2H), 2.69 (t , J = 11.84 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H).

Ejemplo 116

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 116F)





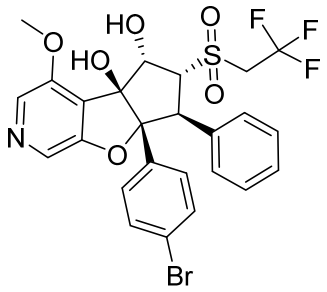
Síntesis de rac-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-bromofenil)-7,7a-dihidroxi-2-(4-metoxibencil)-N,N-dimetil-5-fenil-2,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[4,5]furo[3,2-c]pirazol-6-carboxamida (Cpd. N° 116F)

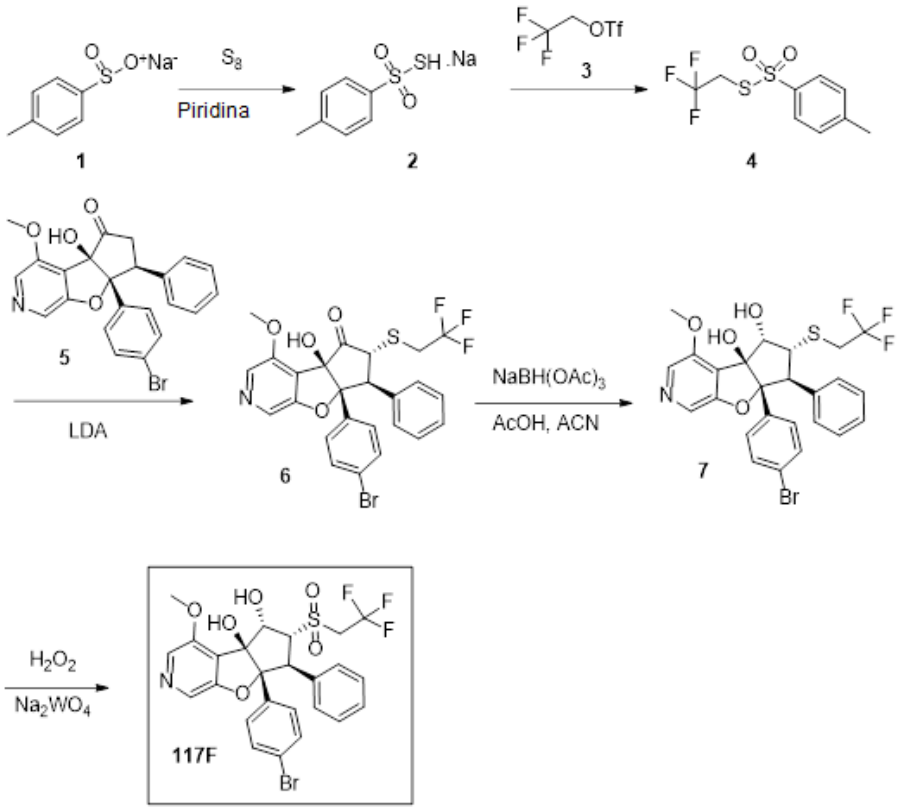
[0595] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.07 g, 0.14 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (0.08 g, 0.42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.064 g, 0,42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.2 mL, 0.98 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, se añadió 2,2-difluoroetan-1-amina (0.057 g, 0.70 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 ha 40 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 116F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.05 g,

50.7%; MS (ESI) m/z 561.19[M+1]$^+$; Pureza: 98.25%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.03 (m, 4H) 6.99-6.94 (m, 3H), 6.04-5.76 (m, 1H), 5.06 (d, J = 4.72 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.08 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.16 y 4.72 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) 3.48-3.36 (m, 2H).

Ejemplo 117

Rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 117F)





Síntesis de ácido 4-metilbencenosulfonotioico S, sal de sodio (2)

[0596] Una solución de 4-metilbencenosulfinato de sodio (1, 50.0 g, 280.6 mmol) y polvo de azufre (8.96 g, 59.8 mmol) en piridina (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, el solvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el producto crudo, que se lavó con n-pentano y se secó a vacío para proporcionar sal sódica de ácido S 4-metil benceno sulfonotioico (2) como un sólido marrón. Rendimiento: 55.0 g, 92.0%; MS (ESI) m/z 186.97 $[M-1]^-$.

Síntesis de S-(2,2,2-trifluoroetil)4-metilbencenosulfonotioato (4)

[0597] A una solución de sal sódica de ácido S 4-metilbencenosulfonotioico (2, 10.0 g, 47.39 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) a 0 °C, se añadió K_2CO_3 (6.54 g, 47.39 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3, 13.14 g, 56.8 mmol). La masa de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5-10% en acetato de etilo en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar S-(2,2,2-trifluoroetil)4-metilbencenosulfonotioato (4) como un líquido incoloro. Rendimiento: 2.6 g, 20.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (d, J = 8.32, 2H), 7.37 (d, J = 8.16, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.46 (s, 3H);

Síntesis de rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (6)

[0598] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (5, 1.0 g, 2.21 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL), se añadió diisopropilamida

de litio (solución 2.0 M en THF) (1.32 mL, 2.65 mmol) a-78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. Se añadió una solución de S-(2,2,2-trifluoroetil) 4-metilbencenosulfonotioato (4, 1.19 g, 4.42 mmol) en tetrahidrofurano a -78 °C, luego la masa de reacción lentamente se llevó a la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto crudo que se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (6) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, 80%; MS (ESI) m/z 566.35$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (7)

[0599] Una solución de rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-

4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (6, 1.0 g, 1.76 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se enfrió a 0 °C, a esta solución se añadió ácido acético (1.06 g, 17.65 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2.25 g, 10.59 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5-6% en metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (7) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.81 g, 81.0%; MS (ESI) m/z 568.14$[M+1]^+$.

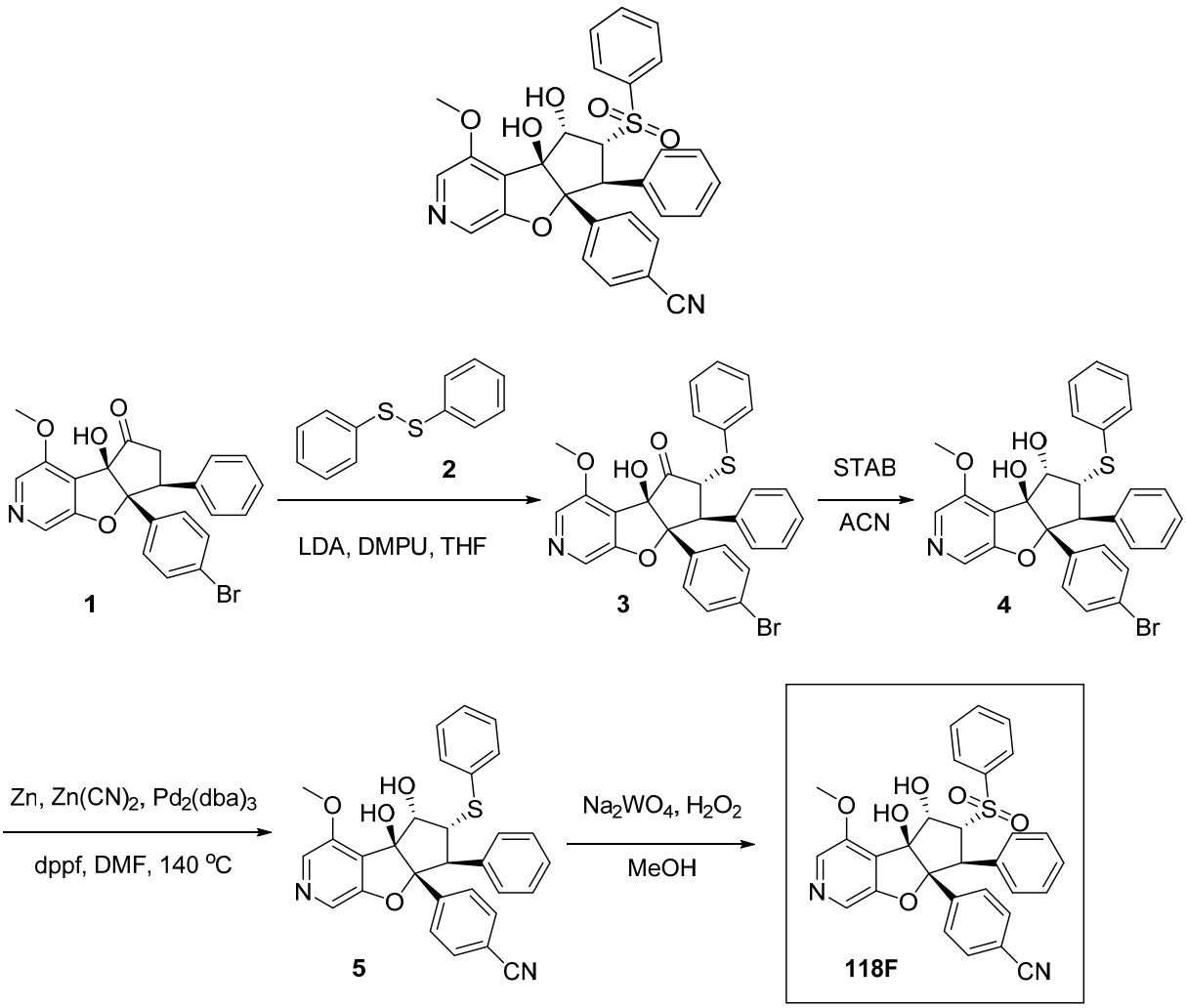
Síntesis de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 117F)

[0600] Una solución de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-

4b,5-diol (7, 0.1 g, 0.175 mmol) en metanol (2 mL) se enfrió a 0 °C, luego se añadió peróxido de hidrógeno al 30% en agua (0.1 mL, 0.87 mmol) y wolframato sódico (0.022 g, 0.0875 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, el solvente se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-((2,2,2-trifluoroetil))sulfonil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 117F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.009 g, 9%; MS (ESI) m/z 600.18$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.06 (m, 5H), 6.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.90 (s, 3H) .

Ejemplo 118

Rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 118F)



Síntesis de rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (3)

[0601] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (1, 1.0 g, 2.212 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a -15 °C, se añadió diisopropilamida de litio 1M en tetrahidrofurano (4.42 mL, 4.224 mmol) y se agitó durante 30 min. a la misma temperatura seguido de la adición de 1,2-difenildisulfano (2, 0,53 g, 2,433

mmol) y N,N'-dimetilpropilenurea (1.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de completarse, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 45% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.9 g, 73%; MS (ESI) m/z 560.96$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0602] A una solución de rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (3, 0.9 g, 1.60 mmol) en acetonitrilo (36 mL) a 0 °C, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2.04 g, 9.64 mmol) en porciones en un período de 5 minutos seguido de la adición de ácido acético (0.96 g, 16.01 mmol). La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción

se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 65% en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.6 g, 67%; MS (ESI) m/z 562.37$[M-1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (5)

[0603] A una solución de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 0.8 g, 1.42 mmol) en N,N-dimetilformamida (16 mL), se añadió cianuro de zinc (0.251 g, 2.14 mmol) y polvo de zinc (0.01 g, 0.14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.104 g, 0.14 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.04 g, 0.042 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la

mezcla se calentó a 140 °C durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.6 g, 83%; MS (ESI) m/z 509.5$[M-1]^+$.

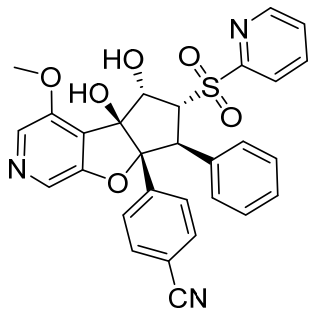
Síntesis de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 118F)

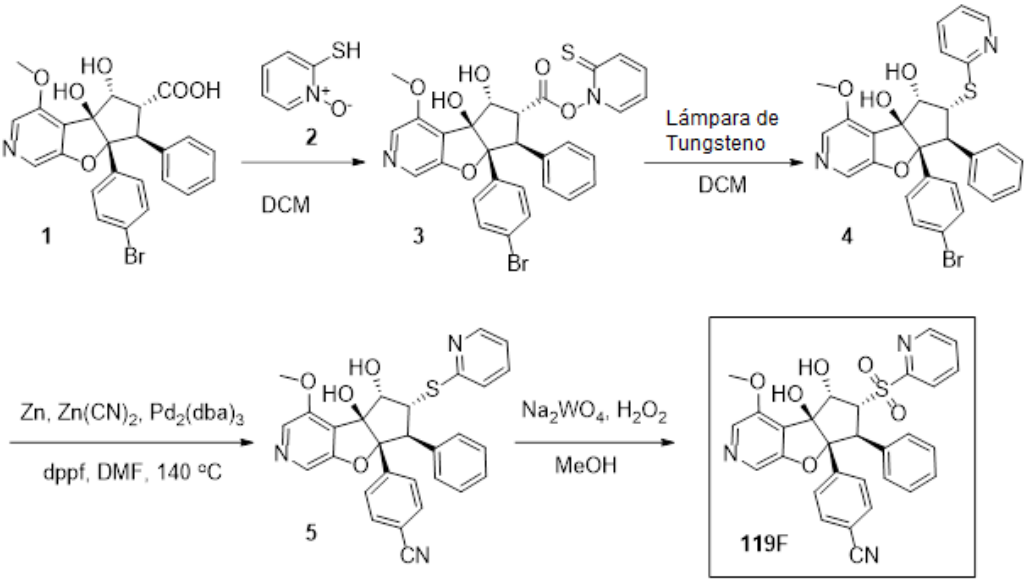
[0604] A una solución de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(feniltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (5, 0.1 g, 0.196 mmol) en metanol (2.0 mL) a 0 °C, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso 30% (0.11 mL, 0.984 mmol) seguido de la adición de tungstato de sodio (0.029 g, 0.098 mmol). La masa de reacción se agitó durante 36 h a temperatura ambiente. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión

reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(fenilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 118F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.025 g, 23.5%; MS (ESI) m/z 541.3[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 4H) 7.44-7.38 (m, 4H) 6.97-6.91 (m, 5H), 6.15-6.08 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.8 Hz, 4.0 Hz 1H), 4.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

Ejemplo 119

Rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 119F)





Síntesis de rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (3)

[0605] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.50 g, 5.03 mmol) y 1-óxido de 2-mercaptopiridina (2, 0,958 g, 7,54 mmol) en diclorometano (60 mL) a 0 °C, se añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1.5 g, 7.54 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por trituración

con n-pentano y éter dietílico para dar rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.80 g, 59%; MS (ESI) m/z 606.42$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0606] A una solución de rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (3, 1.80 g, 2.97 mmol) en diclorometano seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo usando una lámpara de tungsteno (200 W) durante 10 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.66 g, 54%; MS (ESI) m/z 563.36$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (5)

[0607] A una solución de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 0.4 g, 0.711 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.499 g, 4.27 mmol) y polvo de zinc (0.005 g, 0.085 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.008 g, 0.0142 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.019 g, 0.0213 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales. y la mezcla se calentó a 140 °C durante 8 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-

il)benzonitrilo (5) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,2 g, 55%; MS (ESI) m/z 510.41[M+1]$^+$.

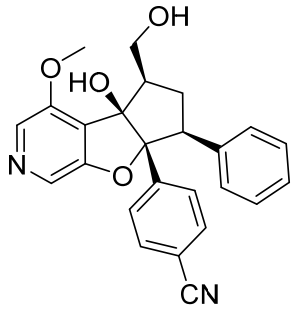
Síntesis de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 119F)

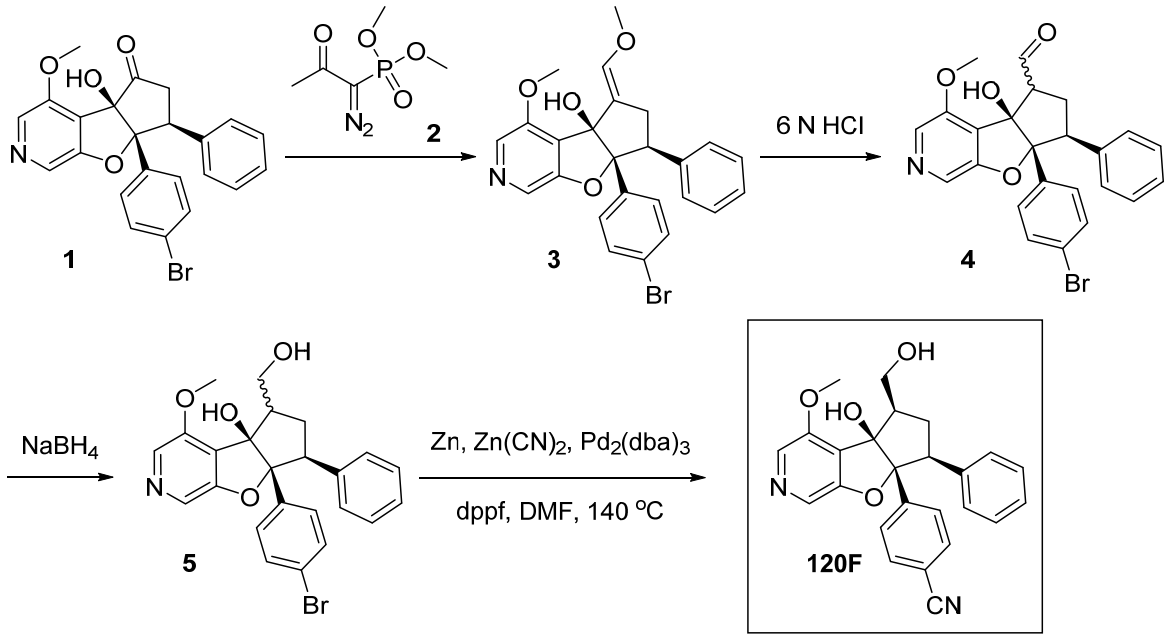
[0608] A una solución de rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-iltio)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (5, 0.20 g, 0.392 mmol) en metanol (75 mL) a 0 °C , se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0.066 g, 1.96 mmol) seguido de la adición de wolframato sódico (0.080 g, 0.275 mmol). La masa de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piridin-2-ilsulfonilo)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 119F) en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 0.025 g, 11.7%; MS (ESI) m/z 542.28[M+1]$^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

8.79 (d, J = 4.12 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 6.84 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.06 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 15.64 Hz, 4.92 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

Ejemplo 120

4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 120F)





Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (3)

[0609] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (1, 0.5 g, 1.105 mmol) en metanol (20 mL) a 0 °C se añadió dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (2, 0.248 mL, 1.658 mmol) seguido de K_2CO_3 (0.305 g, 2.210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción, se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (30 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a vacío para dar rac-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-

(metoximetileno)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 75%; MS (ESI) m/z 480.18$[M+1]^+$; 482.19 $[M+2]^+$; LCMS muestra la masa deseada en dos picos (71% + 20%).

Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbaldehído (4)

[0610] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (3, 0.4 g, 0.832 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se añadió ácido clorhídrico 6N (1 mL) . La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado hasta pH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, el producto crudo obtenido se trituró en n-pentano y el sólido se separó por filtración para dar rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil))-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (4) como sólido pálido samarillo. Rendimiento: 0.3 g, 79%; MS (ESI) m/z

464.12 $[M-1]^-$; 466.13$[M-2]^-$. LCMS muestra la masa deseada en dos picos (57% + 23%).

[0611] Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (5)

[0612] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (4, 0.3 g, 0.643 mmol) en metanol (12 mL) a 0 °C, se añadió borohidruro sódico (0.06 g, 1.608 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua helada. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, n-pentano y mezcla de éter al 10% en pentano y se secó a vacío para dar rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil))-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (5) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.2 g, 67%; MS (ESI) m/z 468.17$[M+1]^+$; 470.15 $[M+2]^+$. LCMS muestra la masa deseada en dos picos (82% + 7%).

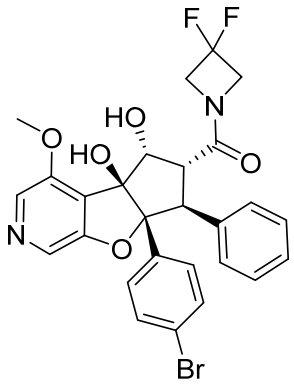
Síntesis de 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 120F)

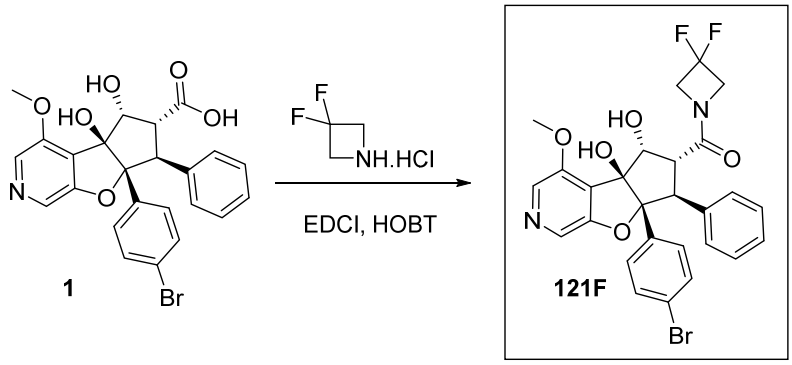
[0613] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (5, 0.30 g, 0.64 mmol) en N,N-dimetilformamida (6.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.112 g, 0.96 mmol) y polvo de zinc (0.0041 g, 0.064 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.046 g, 0.064 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.017 g, 0.0192 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.2 g, 75%. (Mezcla racémica); MS (ESI) m/z 415.42$[M+1]^+$; Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ] con trietilamina isocrática al 0.1% en n-

hexano/isopropanol 80/20 v/v. Pico 1 (Cpd. N° 120F, 50 mg), $[\alpha]_D$-74.5° (c 0.22, $CDCl_3$), Rt = 28.294 min, ee= 99.64%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.60 (t, J = 5.16 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.68 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 5.6 Hz, J = 5.48 Hz, 1H), 2.71 (d, J =Hz 1H), 2.42 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 6.12 Hz, 1H); Pico 2 (45 mg), $[\alpha]_D$ + 75.0° (c 0.20, $CDCl_3$), Rt = 38.405 min, ee > 99% ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.60 (t, J = 4.12 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.72 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.96 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 5.88 Hz, J = 5.72 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 8.08 Hz 1H), 2.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 6.68 Hz, 1H)

Ejemplo 121

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 121F)





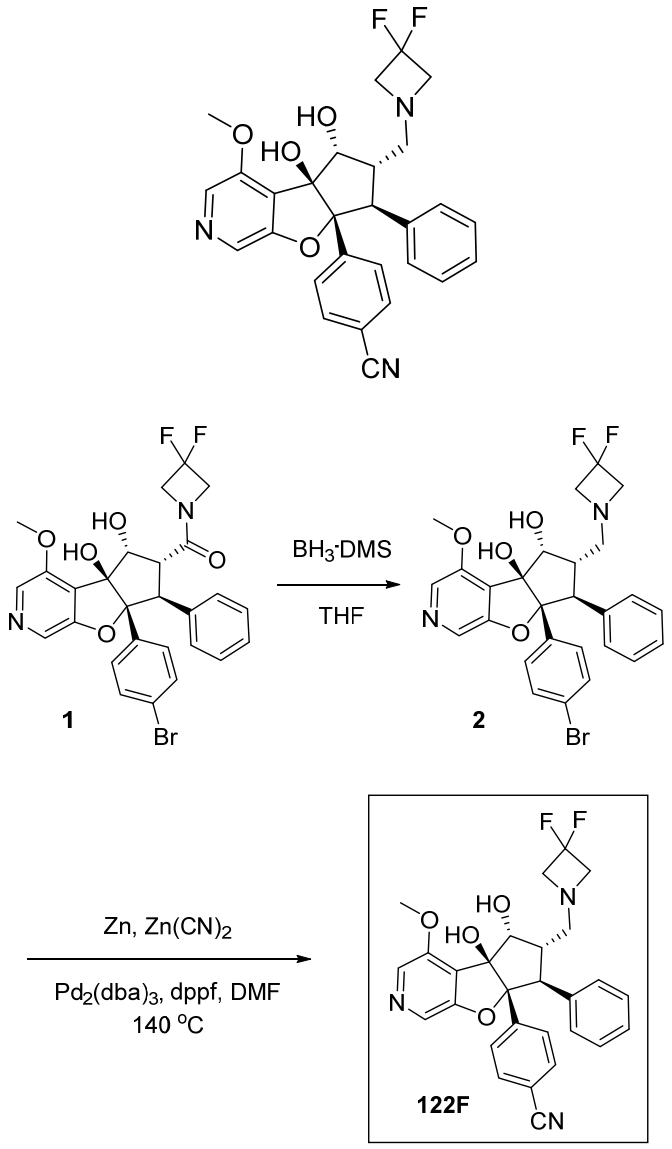
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 121F)

[0614] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.72 g, 9.05 mmol), hidroxibenzotriazol (1.40 g, 9.045 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.20 g, 18.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1.16 g, 9.05 mmol) a la misma temperatura y

la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 121F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.20 g, 70%; MS (ESI) m/z 573.18$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 4H) 6.99 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.22 (bs, 3H), 4.02 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

Ejemplo 122

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5, 6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 122F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0615] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-

difluoroazetidin-1-il) metanona (1, 1.20 g, 2.09 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.90 mL, 20.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con metanol a 0 °C y reflejo a 80 °C durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.60 g, 51%; MS (ESI) m/z 559.24$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 122F)

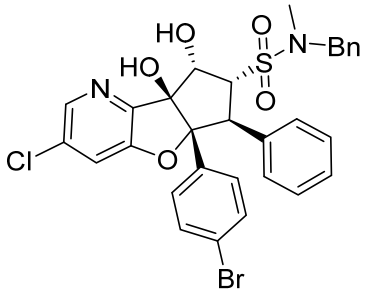
[0616] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.60 g, 1.04 mmol) en N,N-

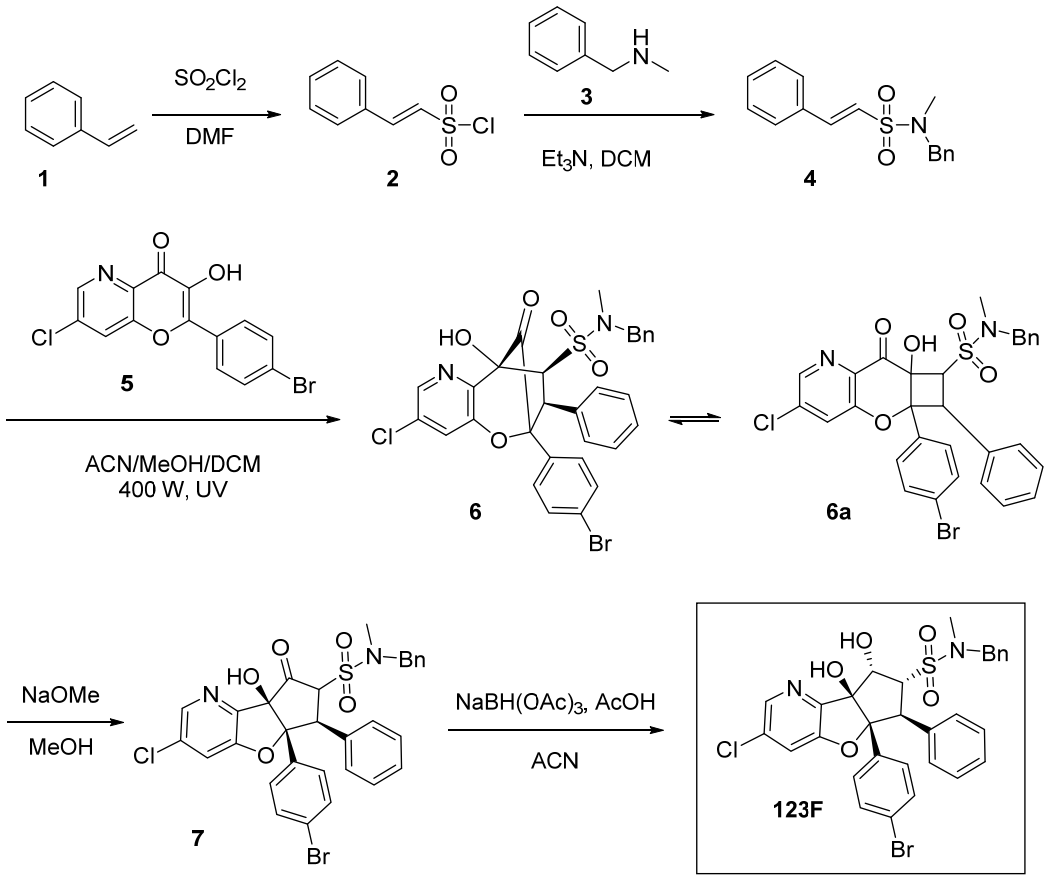
dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0,60 g, 5,23 mmol) y polvo de zinc (0.0079 g, 0,124 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.0208 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.028 g, 0.0312 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 140 °C durante 1 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.330 g, 61% (racémico), MS (ESI) m/z 506.27$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ] en trietilamina isocrática al 0.1% en hexano/isopropanol 80/20 v/v. Pico 1 (80 mg), $[\alpha]_D$-8.1° (c 0.43, $CHCl_3$), Rt = 10.350 min, ee= 99.54%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H) 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (bs, 1H); Pico 2 (Cpd. N° 122F, 85 mg), $[\alpha]_D$ + 9.0° (c 0.43, $CHCl_3$), Rt = 14.833 min, ee= 99.18%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.67 (m, 4H) 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (bs, 1H).

Ejemplo 123

Rac (5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 123F)





Síntesis de cloruro de ((E)-2-fenilene-1-sulfonilo (2)

[0617] A una solución de estireno (1, 55.00 g, 528.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a 0 °C, se añadió cloruro de sulfurilo (142.0 g, 1056.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse, la mezcla se inactivó con agua helada (500 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1000 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de (E)-2-fenilene-1-sulfonilo (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 90.0 g, crudo.

Síntesis de (E)-N-bencil-N-metil-2-fenileteno-1-sulfonamida (4)

[0618] A una solución de cloruro de (E)-2-fenilene-1-sulfonilo (2, 35.00 g, 173.26 mmol) en diclorometano (100 mL), se añadió trietilamina (25.0 mL, 173.26 mmol) y N-metil-1-fenilmetanamina (3, 20 mL, 156.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio enfriada con hielo (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1000 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar (E)-N-bencil-N-metil-2-fenileteno-1-sulfonamida (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 9.0 g, 18%; MS (ESI) m/z 288.23$[M+1]^+$.

Síntesis de N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (6 y 6a)

[0619] Una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-4H-pirano[3,2-b]piridin-4-ona (5, 3.0 g, 8.54 mmol) y (E)-N-

bencil-N-metil-2-fenileteno-1-sulfonamida (4, 7.0 g, 25.64 mmol) en diclorometano (100 mL), acetonitrilo (50 mL) y metanol (50 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 96 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (malla 100-200) eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (6 y 6a) como un sólido marrón pegajoso. Rendimiento: 1.3 g, crudo.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (7)

[0620] El compuesto crudo N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,6,7a,8-tetrahidro-7H-ciclobuta[5,6]pirano[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (6 y 6a, 1.30 g) se suspendió en metanol (15 mL) y se trató con solución de metóxido sódico al 25% en metanol (15 mL). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de

sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,8aR)-N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (7) como un sólido pegajoso marrón. Rendimiento: 1.3 g, crudo.

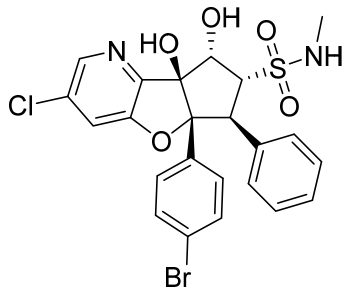
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 123F)

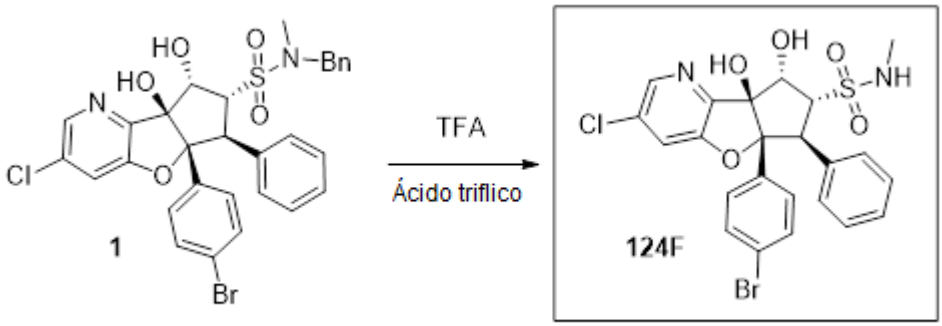
[0621] A una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1.20 g, 5.64 mmol), rac-(5aR,6S,8aR)-N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N-metil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (7, 0.6 g, 0.94 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se añadió ácido acético (0.56 g, 9.40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-bencil-5a-(4-

bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 123F) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.23 g, 39.0%; MS (ESI) m/z 641.09[M+1]$^+$; UPLC 98.0%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz. 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 4H) 7.12-7.02 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 4.7 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 124

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 124F)





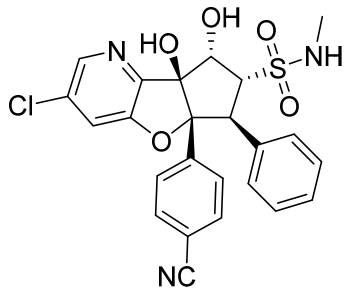
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 124F)

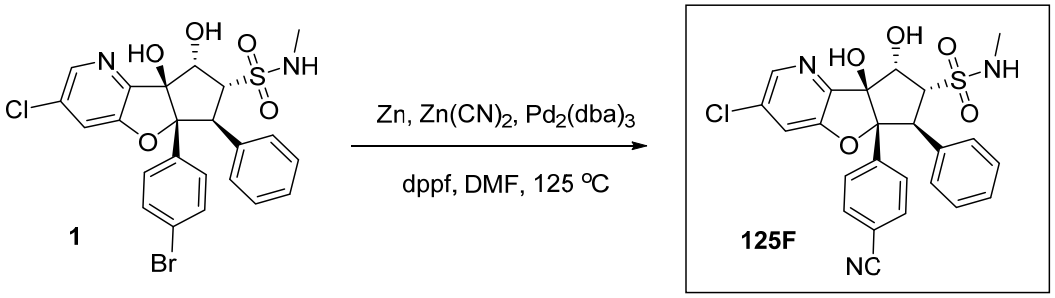
[0622] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-bencil-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (1, 0.190 g, 0.290 mmol) en diclorometano (2 mL), se añadió ácido trifluoroacético (2.0 mL) y ácido tríflico (2.0 mL) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa fría de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 124F) como sólido marrón. Rendimiento: 0.18 g, 92.0%; MS (ESI) m/z 550.9$[M+1]^+$; UPLC 99.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20

(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz. 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.28 (bs 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 5.84 (bs, 1H), 4.79 (dd, J = 4.3 Hz, 13.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.55 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

Ejemplo 125

Rac (5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd N° 125F)





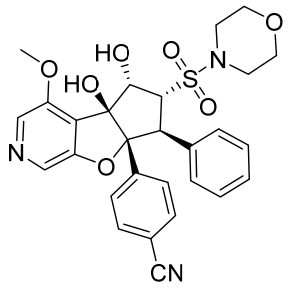
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 125F)

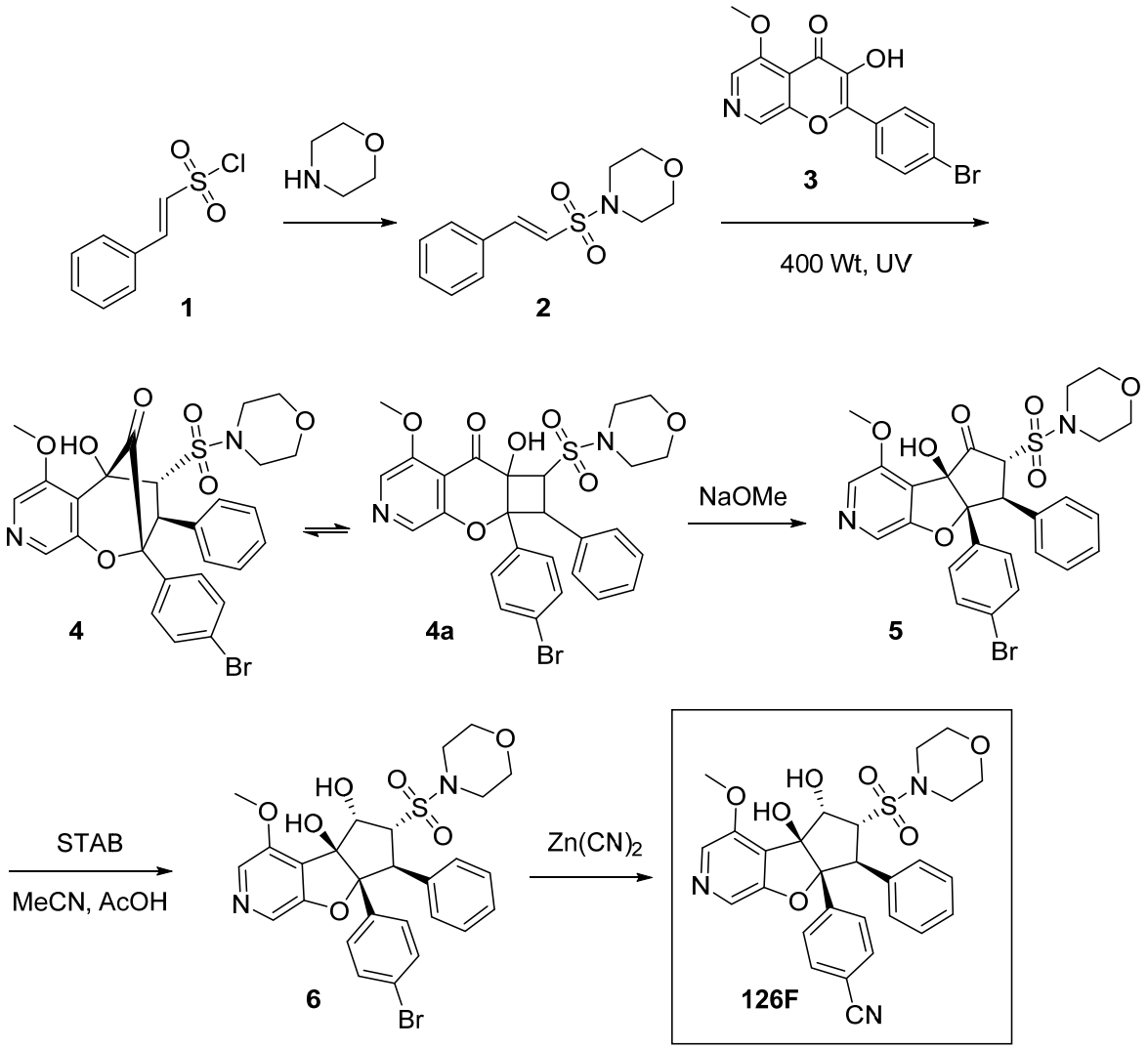
[0623] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (1, 0.065 g, 0.11 mmol) en N,N-dimetilformamida (3.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.028 g, 0.23 mmol) y polvo de zinc (0.031 g, 0.472 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1 mg, 0.0024 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2 mg, 0.0024 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y se calentó la mezcla a 125°C para 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando metanol al 3%: diclorometano como eluyente, además se purificó por HPLC preparativa inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-sulfonamida (Cpd. N° 125F) como un sólido blanco. Rendimiento: 4 mg, 4% (mezcla racémica). MS (ESI) m/z 498.17$[M+1]^+$; UPLC 98.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2

Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 4.0 Hz, 13.4 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.60 (d, J = 13.8, 1H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 126

4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 126F)





Síntesis de (E)-4-(estirilsulfonil)morfolina (2)

[0624] A una solución de morfolina (0.65 mL, 355.3 mmol) en diclorometano (700 mL) a 0 °C, se añadió trietilamina (109.4 mL, 888.2 mmol) y solución de cloruro de (E)-2-fenilene-1-sulfonilo (1, 60.0 mL, 296.0 mmol) en diclorometano gota a gota durante un período de 15 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (500 mL) y agua (250 mL). La capa

orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar (E)-4-(estirilsulfonil) morfolina (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 38.0 g, 50.6%; MS (ESI) m/z 254.19$[M-1]^+$.

Síntesis de rac-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-4-(morfolinosulfonil)-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-10-ona (4)

[0625] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (3, 5.0 g, 14.36 mmol) y (E)-4-(estirilsulfonil) morfolina (2, 36.86 g, 113.4 mmol) en diclorometano (150 mL), acetonitrilo (150 mL) y metanol (150 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 72 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-4-(morfolinosulfonil)-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-10-ona (4) como un sólido marrón

amarillento. Rendimiento: 4.05 g, crudo. MS (ESI) m/z 601.42[M-1]$^{+}$.

Síntesis de rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (5)

[0626] Una solución de rac-(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-4-(morfolinosulfonil)-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridin-10-ona (4, 2.0 g, 3.32 mmol) se suspendió en metanol (40 mL) y se trató con metóxido de sodio al 25% en metanol (7.1 mL, 33.25) La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonilo))-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (5) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.8 g, crudo; MS (ESI) m/z 601.31[M+1]$^{+}$.

Síntesis de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (6)

[0627] Una solución de rac-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,6,7,7a-

tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (5, 2.0 g, 3,32 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se enfrió a 0 °C, se añadió ácido acético (1.99 g, 33.25 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (7.21 g, 33.25 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 2-3% en metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (6) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 20%; MS (ESI) m/z 601.41[M-1]$^-$.

Síntesis de 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 126F)

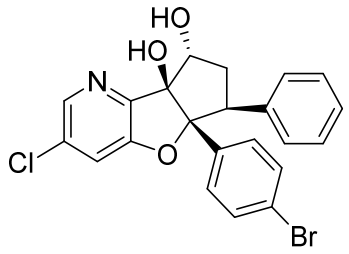
[0628] A una solución de rac-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol

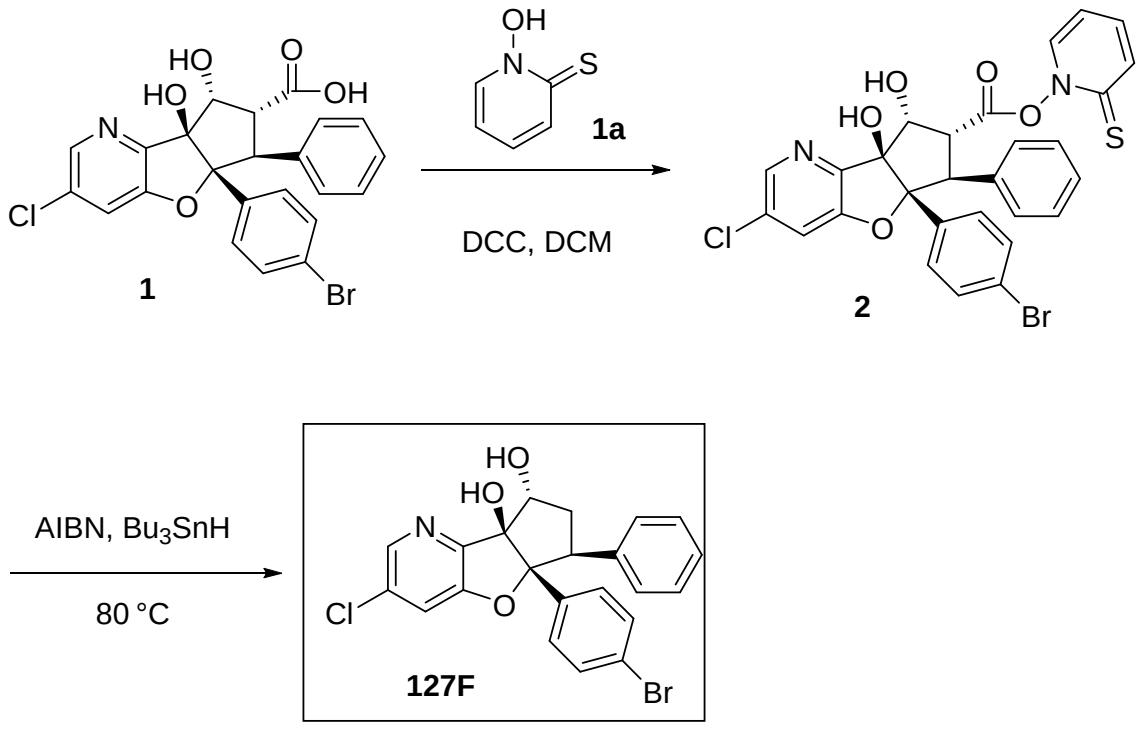
(6, 0.4 g, 0.662 mmol) en N,N-dimetilformamida (8.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.468 g, 3.97 mmol) y zinc (0.0052 g, 0.079 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0096 g, 0.0132 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0018 g, 0.00199 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 2-3% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(morfolinosulfonil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.28 g, 77%. (Mezcla racémica); MS (ESI) m/z 550.41$[M+1]^+$; Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ] con hexano isocrático/etanol 25/75 v/v para proporcionar el pico 1 (Cpd. N° 126F, 50 mg), $[\alpha]_D$ + 49.5° (c 0.20, DMSO), Rt = 8.916 min, ee > 99% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (m, 4 H)

, 7.14 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.02 (bs, 2H), 4.96 (dd, J = 3.88 Hz, J = 3.96 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.72 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 2.96 (d, J = 12.88 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H); Pico 2 (50 mg), $[\alpha]_D$-47.5° (c 0.29, DMSO), Rt = 22.074 min, ee > 97% ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (m, 4H) 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.02 (bs, 2H), 4.95 (dd, J = 9.64 Hz, 1H) , 4.72 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.68 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.97 (d, J = 9.92 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 5.76 Hz, 2H).

Ejemplo 127

Rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 127F)





Síntesis de rac-2-tioxopiridina-1(2H)-il(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (2)

[0629] A una mezcla de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (1, 350 mg, 0.70 mmol) y 1-hidroxipiridina-2(1H)-tiona (1a, 443 mg , 3.48 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.16 mL, 1.04 mmol) y se agitó vigorosamente durante 4 h. El análisis LCMS mostró el consumo completo del material de partida ácido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró para eliminar

la urea y se concentró para proporcionar el producto crudo deseado, rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2). MS (ESI) m/z 611.2$[M+1]^+$. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

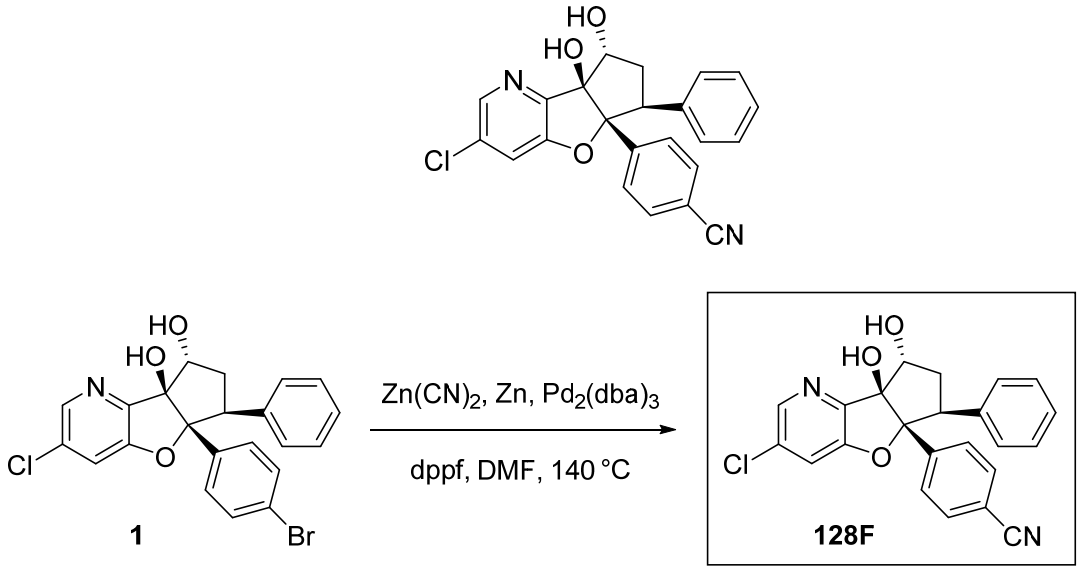
Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 127F)

[0630] El material en crudo, rac-2-tioxopiridina-1(2H)-il(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2) en benceno (50 mL) se trató con tributilestañato (0.55 mL, 2.03 mmol) y azobisisobutironitrilo (22 mg, 0.14 mmol) y se calentó a 80 °C y se agitó vigorosamente en ausencia de luz durante 3 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se volvió a disolver en N,N-dimetilformamida y se filtró a través de una membrana de 5 micras. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 127F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.031 g, 10%; MS (ESI) m/z 460.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8.23 (s, 1H),

7.69 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 4H) 5.01 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H).

Ejemplo 128

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 128F)



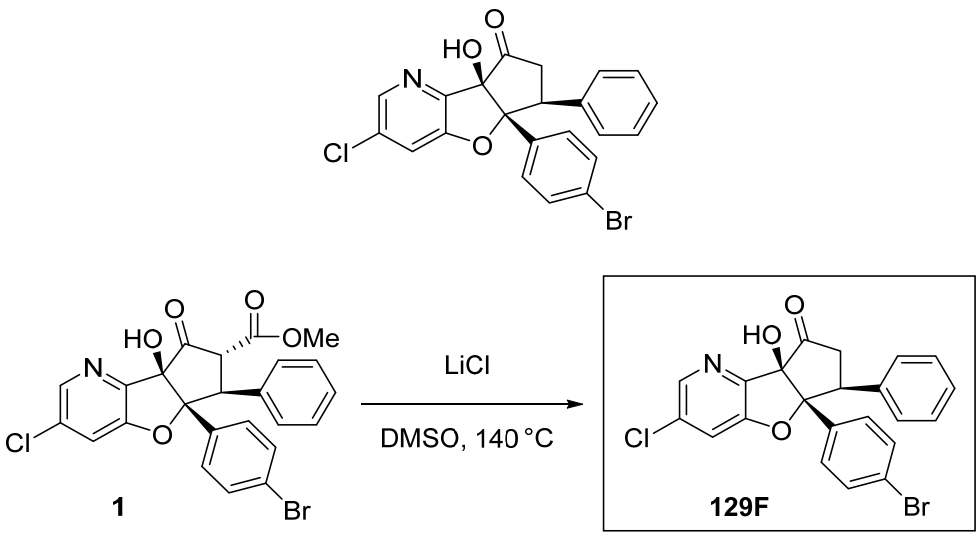
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 128F)

[0631] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 1a mg, 0.020 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadió cianuro de zinc (17 mg, 0.14 mmol) y zinc (1 mg, 0.015 mmol) y se

desgasificó la mezcla con nitrógeno durante 15 minutos. 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1 mg, 0.0015 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1 mg, 0.0011 mmol) se añadió a la reacción anterior y la desgasificación continuó durante otros 5 min seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 140 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado después se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (diclorometano/MeOH) y HPLC preparativa para dar rac-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 128F) como un polvo blanco. Rendimiento: 0.0015 g, 15.6%; MS (ESI) m/z 405.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8.21 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.00 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H).

Ejemplo 129

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Cpd. N° 129F)



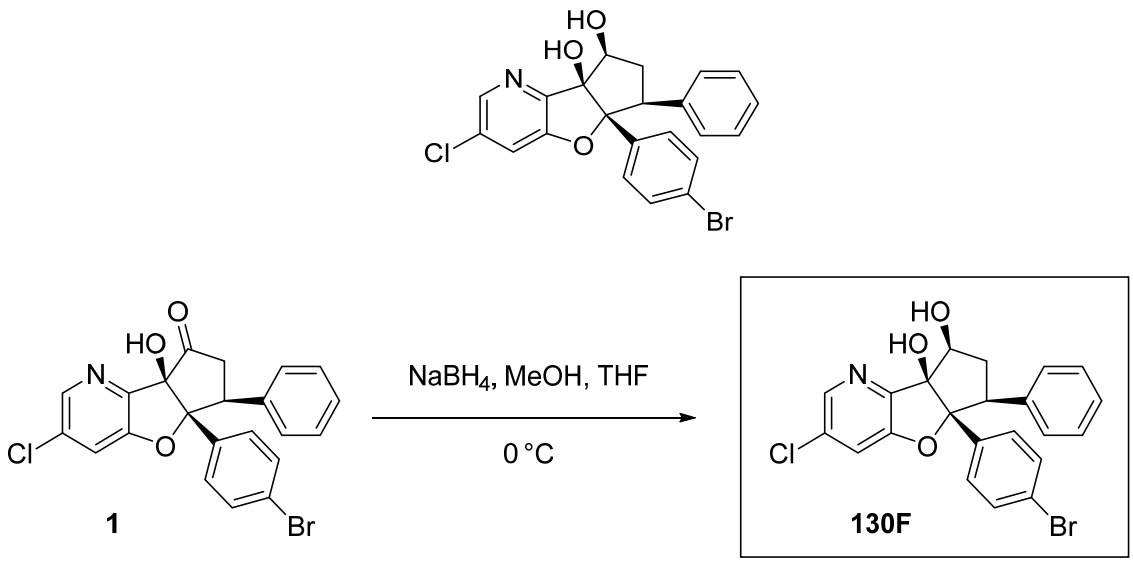
Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Cpd. N° 129F)

[0632] Una mezcla de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 500 mg, 0.97 mmol) y cloruro de litio (0.21 mL, 1.94 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se calentó a 140 °C y se agitó durante 4 h. El análisis de LCMS de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (Cpd. N° 129F) como un polvo blanco. Rendimiento: 0.350 g, 79%; MS (ESI) m/z 458.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J

= 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 4H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 10.9, 1.9 Hz, 2H).

Ejemplo 130

Rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 130F)



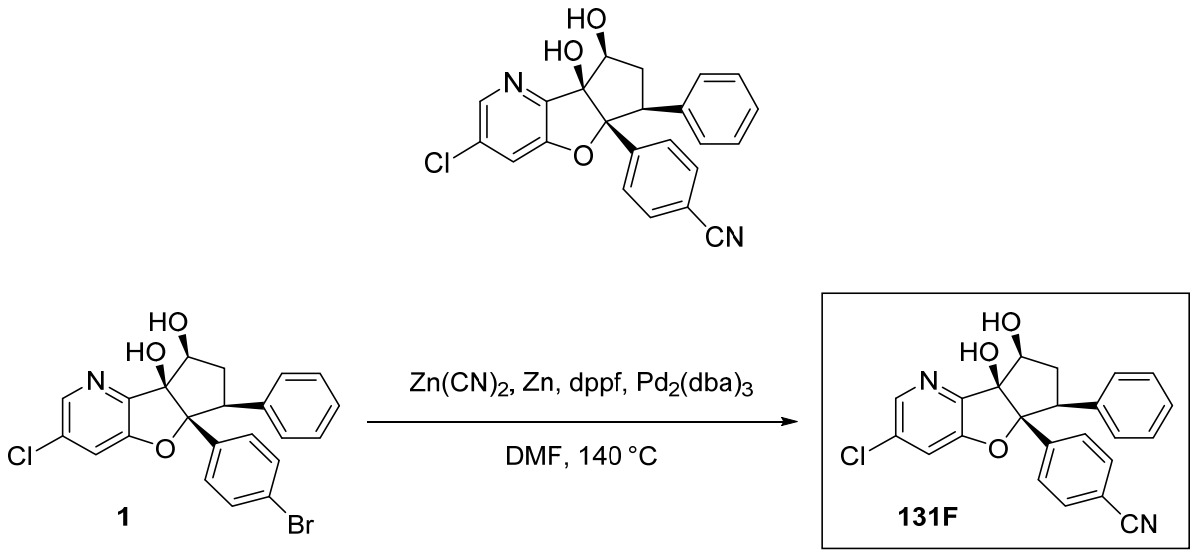
Síntesis de rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 130F)

[0633] A una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 43 mg, 0.09 mmol) en metanol (1 mL) y THF (1 mL) se añadió borohidruro sódico (11 mg, 0.28 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH4Cl

acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 130F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.023 g, 53%; MS (ESI) m/z 476.35$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.19-7.05 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 4.91-4.79 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 14.9, 6.5 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 13.9, 7.1Hz, 1H), 2.48 (td, J = 14.2, 8.6 Hz, 1H).

Ejemplo 131

Rac-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 131F)



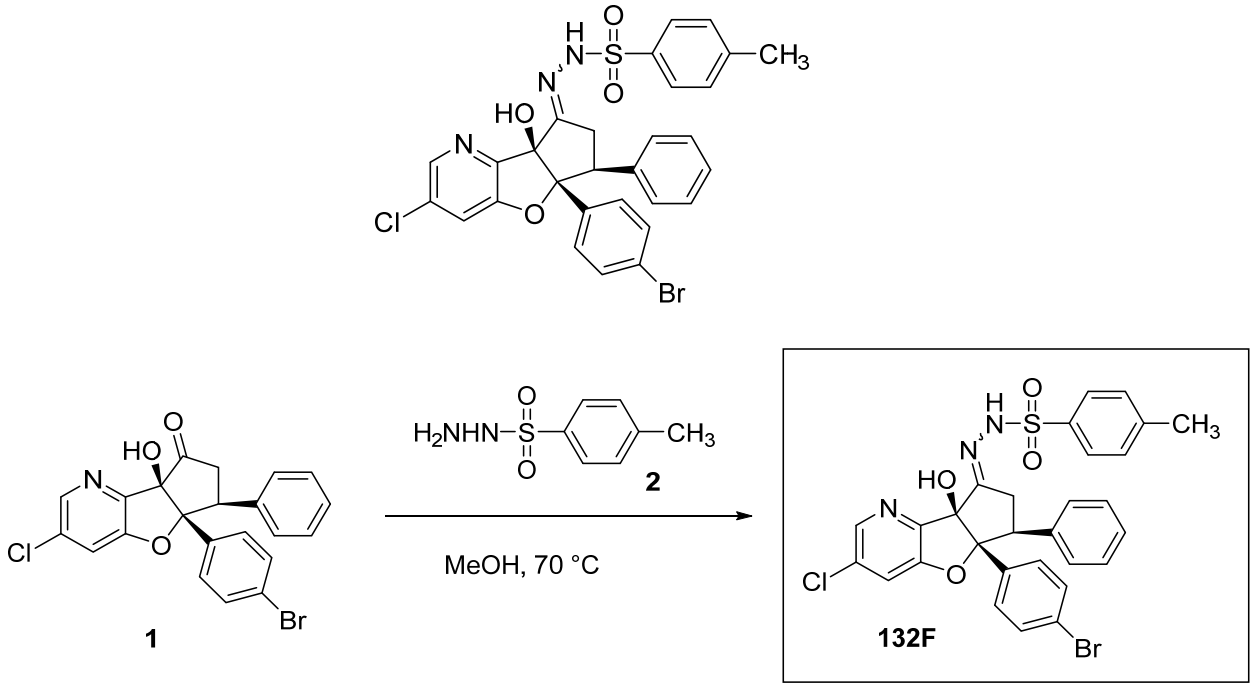
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 131F)

[0634] Una mezcla de rac-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 19.4 mg, 0.04000 mmol), cianuro de zinc (29.79 mg, 0.25000 mmol) y zinc (0.41 mg, 0.01000 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió bis(difenilfosfino)ferroceno (0.47 mg, 0 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (1.16 mg, 0 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos, seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 140 °C durante 1 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar rac-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 131F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.006 g, 35%; MS (ESI) m/z 405.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 41.6 Hz, 4 H), 7.11 (t, J = 3,2 Hz, 3H), 6.96-6.88 (m, 2H), 4.86 (t, J = 7.7

Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 1.25 (s, 1H).

Ejemplo 132

Rac-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Cpd. N° 132F)



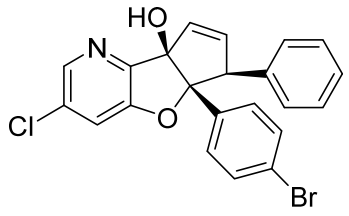
Síntesis de rac-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Cpd. N° 132F)

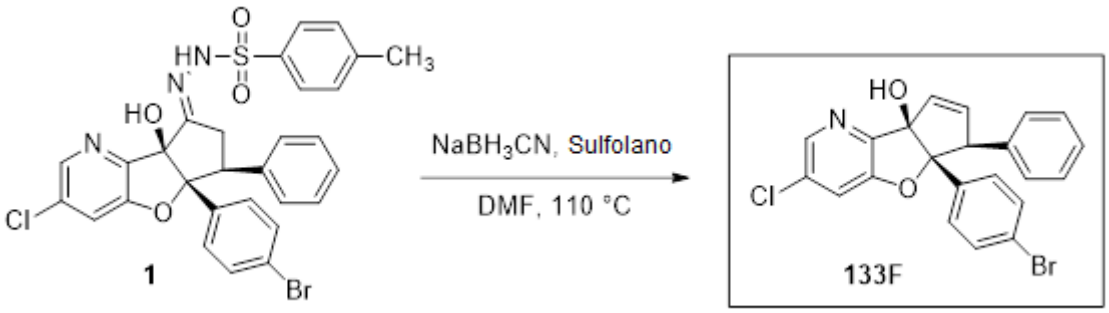
[0635] A una solución de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 194.mg, 0.42000 mmol) en metanol (3 mL) se añadió 4-metilbencenosulfonohidrazida (2, 87.01 mg, 0.47000 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 6 h a 70 °C. Después de enfriar, el producto precipitó. El producto se filtró y se lavó con dietiléter para dar rac-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (Cpd. N° 132F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.090 g, 34%; MS (ESI) m/z 476.35$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.1Hz, 2H) , 7.36-7.25 (m, 2H), 7.11 (qd, J = 5.4, 48, 3.1 Hz, 3H), 6.98-6.81 (m, 4H) 6.26 (s, 1H), 3,57 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 3.16-2.90 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 133

Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8a-ol (Cpd. N° 133F)





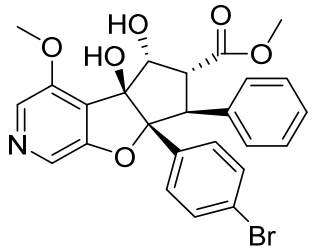
Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 133F)

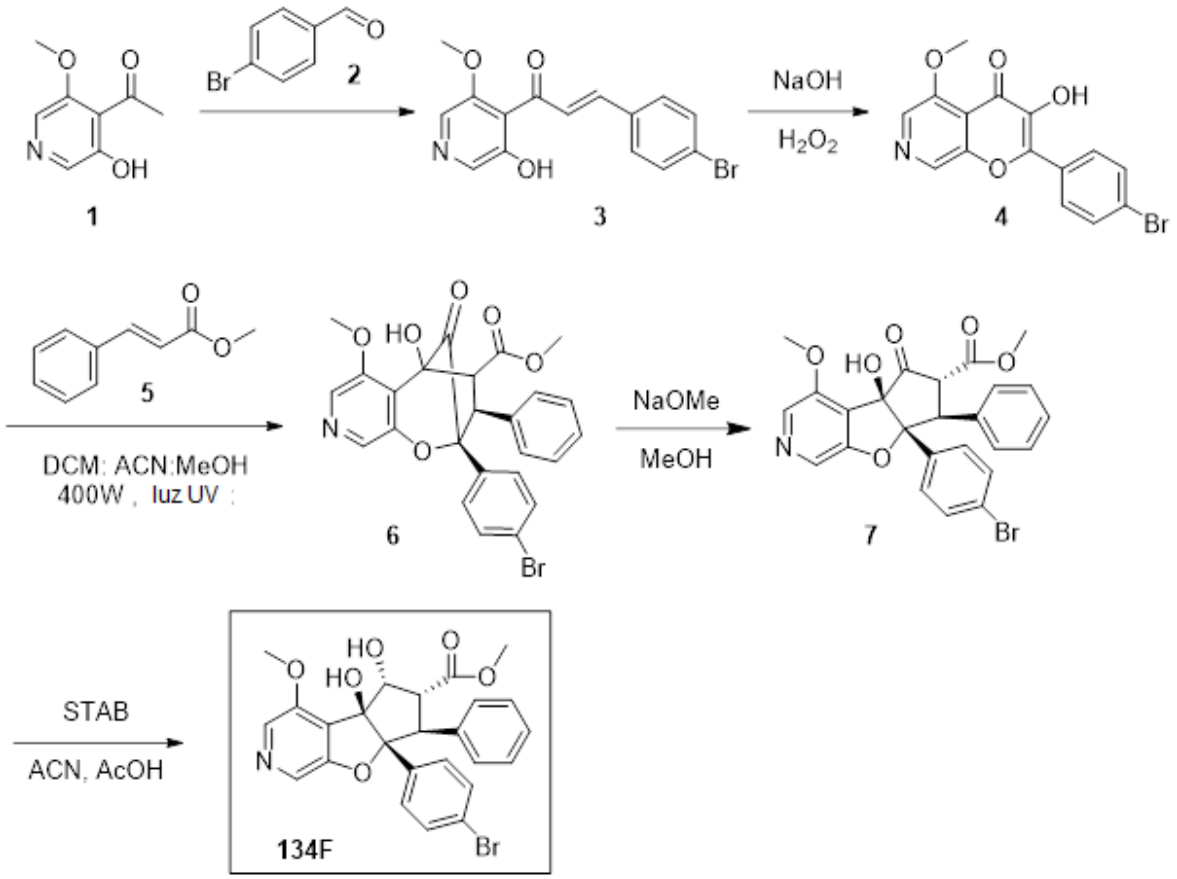
[0636] Una solución de rac-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (1, 50.9 mg, 0.08000 mmol) en dimetilformida (1 mL) y sulfolano (1 mL, 0.08000 mmol) se trató con cianoborohidruro sódico (24.32 mg, 0.64000 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. El análisis de la reacción por LCMS mostró el consumo del material de partida y una masa del producto. Se añadió agua (0.1 mL) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa. Luego se realizó cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6-dihidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 133F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.002 g, 35%; MS (ESI) m/z 476.35$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d)

δ 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.42-7.09 (m, 5H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.41 (ddd, J = 20.7, 5.9, 2.2 Hz, 2H), 5.32 (s, 6H), 4.52 (t, J = 2.2 Hz, 1H).

Ejemplo 134

Rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 134F)





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

[0637] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 200.0 g, 1.197 mol) en metanol (1000 mL), se añadió hidróxido de sodio (143.7 g, 3.59 mmol) seguido de la adición de 4-bromobenzaldehído (2, 221.56 g, 1197.57 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2000 mL). El sólido obtenido se filtró y se secó. El sólido obtenido se trituró con pentano,

se filtró y se secó a vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 400.0 g, 96%; MS (ESI) m/z 332.0[M-1]$^-$.

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

[0638] A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (3, 5 x 40 g , 600.06 mmol) en etanol (6.0 L) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (28.8 g, 720.72 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (429.25 mL, 4204.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto crudo. El producto crudo obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 54.0 g, 26.0%; MS (ESI) m/z 348.3[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-metilo (2R,3R,4R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato (6)

[0639] Una solución de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4, 50.0 g, 144.5 mmol) y cinamato

de metilo (5, 234.0 g, 1445.0 mmol) en diclorometano (1200 mL), acetonitrilo (600 mL) y metanol (600 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 48 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2R,3R,4R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6) como un sólido marrón amarillento. Rendimiento: 70.0 g, crudo. MS (ESI) m/z 508.42 $[M-1]^-$.

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

[0640] El producto crudo rac-metilo (2R,3R,4R)-2-(4-bromofenil)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxipino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6, 70.0 g) se suspendió en metanol (700 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (222 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio, el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido

obtenido se agitó en éter dietílico y se filtró, se lavó con hexano y se secó a vacío para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7) como un sólido marrón. Rendimiento: 60.0 g, 85.7%; MS (ESI) m/z 510.3$[M+1]^+$.

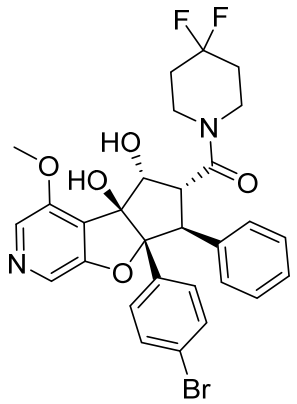
Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 134F)

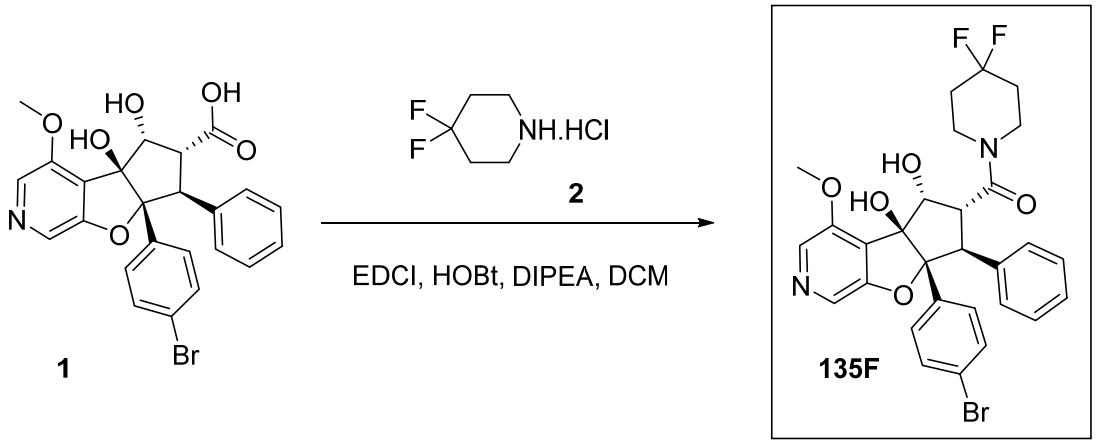
[0641] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7, 60.0 g, 117.6 mmol) en acetonitrilo (600 mL) y ácido acético (42.0 mL, 705.0 mmol), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (149.6 g, 705.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo

(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 134F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 26.0 g, 43.2%; MS (ESI) m/z 512.18[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 7.0-6.95 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.60 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.18 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.36 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.18, 4.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Ejemplo 135

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Cpd. N° 135F)





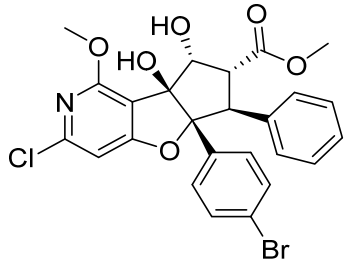
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (Cpd. N° 135F)

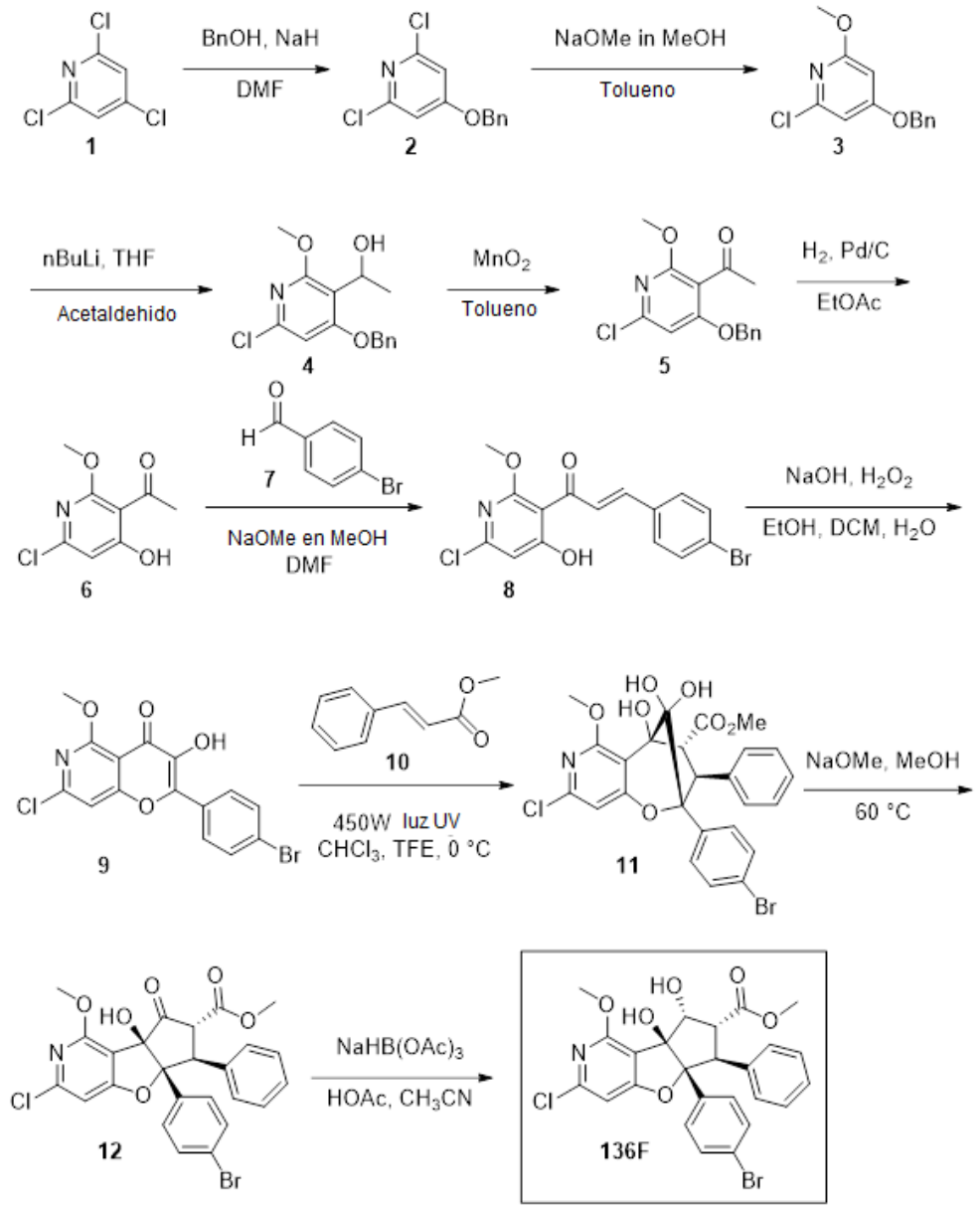
[0642] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.9 g, 1.8 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió 1-etil-3-(3-clorhidrato de dimetilaminopropil)carbodiimida (1.03 g, 5.41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.72 g, 5.41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.65 mL, 9.12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 5 minutos antes de añadir clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (2, 1.4 g, 9.12 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-4% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (4,4-difluoropiperidin-1-il) metanona (Cpd. N° 135F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.67 g, 67%; MS (ESI) m/z 601.01[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

Ejemplo 136

Rac-Metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 136F)





Síntesis de 4-(benciloxi)-2,6-dicloropiridina (2)

[0643] Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (14.22 g, 355.6 mmol) en cuatro porciones a una solución agitada de 2,4,6-tricloropiridina (1, 58.98 g, 323.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (473 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de 5 minutos, se añadió alcohol bencílico (33.45 mL, 323.3 mmol) gota a gota a través de un embudo de adición durante 1,5

h. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C bajo nitrógeno durante 2,5 h. Se añadió agua (5 mL) gota a gota muy lentamente a 0 °C, luego la mezcla de reacción se vertió en agua agitada vigorosamente (580 mL). Los sólidos se recolectaron por filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron al aire durante la noche para dar 65.44 g de un sólido blanquecino. Los sólidos se disolvieron en EtOAc caliente y se filtraron. El filtrado se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se recristalizó en EtOAc al 2% en hexanos para proporcionar 4-(benciloxi)-2,6-dicloropiridina (2) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 55.10 g, 67%; MS (ESI) m/z 254.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48-7.34 (m, 5H), 7.29 (s, 2H), 5,27 (s, 2H).

Síntesis de 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metoxipiridina (3)

[0644] Se añadió metóxido de sodio (25% en peso en metanol) (58.04 mL, 253.9 mmol) a una solución agitada de 4-benciloxi-2,6-dicloro-piridina (2, 54.86 g, 215.9 mmol) en tolueno (910 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 70 °C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno durante 9 h. La mezcla resultante se repartió entre agua y dietiléter. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de

sílice (0.5-1-3% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metoxipiridina (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 35.51 g, 66%; Rf= 0.33 (EtOAc al 10%/hexanos); MS (ESI) m/z 250.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47-7.32 (m, 5H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

Síntesis de 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (4)

[0645] El acetaldehído anhidro de Sigma Aldrich (00070) se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom antes de su uso. Se enfrió una solución agitada de 4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-piridina (3, 31.89 g, 127.7 mmol) en THF (480 mL) con un baño de hielo seco/acetona a -75 °C durante 15 minutos. Se añadió n-butil-litio (25 M en hexanos) (61.3 mL, 153.3 mmol) lentamente durante 10 minutos. La solución amarilla oscura resultante se agitó durante 30 minutos a-75°C y luego se añadió acetaldehído (14.35 mL, 255.4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (45 mL) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El material crudo se recolectó en EtOAc al 10% en hexanos y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3-6-15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar

1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (4) como un aceite incoloro que era una mezcla 10:1 de regioisómeros. Rendimiento: 32.24 g, 83%; MS (ESI) m/z 294.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49-7.31 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 514 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H). Los regioisómeros se pudieron separar por cromatografía cuidadosa sobre gel de sílice.

Síntesis de 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (5)

[0646] Se añadió óxido de manganeso (IV) (26.41 g, 303.8 mmol) a una solución agitada de 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (4, 29.75 g, 101.3 mmol) en tolueno (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 60 °C bajo un condensador de reflujo bajo nitrógeno. Después de 24 h, se añadió más óxido de manganeso (IV) (26.41 g, 303.8 mmol) y se continuó calentando a 60 °C. A las 48 h, se añadió más óxido de manganeso (IV) (20.00 g, 230.0 mmol) y se continuó calentando a 60 °C. A las 73 h, se añadió más óxido de manganeso (IV) (10.00 g, 115.0 mmol) y se continuó calentando a 60 °C durante un tiempo de reacción total de 90 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó a fondo con EtOAc. El filtrado se

concentró en un evaporador rotatorio y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1-4-10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (5) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.36 g, 79%; MS (ESI) m/z 292.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47-7.32 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Síntesis de 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (6)

[0647] Se disolvió 1-(4-(benciloxi)-6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (5, 23.35 g, 80.04 mmol) en acetato de etilo (600 mL) con agitación en un matraz de fondo redondo de 2 L. Se conectó una combinación de colector de vacío/nitrógeno/hidrógeno y se retiró la atmósfera en el matraz y se reemplazó por argón. Se añadió paladio al 10% sobre carbón (188 mg, 1.88 mmol) y la atmósfera en el matraz se eliminó y se reemplazó con hidrógeno. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró en un evaporador rotativo y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 1% en hexanos isocrático) para proporcionar 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (6) como un sólido blanco.

Rendimiento: 14.15 g, 88%; MS (ESI) m/z 202.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Síntesis de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (8)

[0648] A un matraz de fondo redondo de 1 L con una barra de agitación se añadió secuencialmente: 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (6, 14.13 g, 70.09 mmol), 4-bromobenzaldehído (7, 13,34 g, 72,13 mmol), N,N-dimetilformamida (170 mL) y luego metóxido sódico (25% en peso en metanol) (48.04 mL, 210.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 50 °C bajo un condensador de reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción es inicialmente clara y de color amarillo claro, pero luego precipitaron muchos sólidos. Se añadió más N,N-dimetilformamida (50 mL) para mantener la reacción en agitación. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla vigorosamente agitada de ácido clorhídrico 1 N en agua (210 mL, 210 mmol) y agua helada (500 mL). La mezcla de color amarillo claro resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos y luego los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron a alto vacío para proporcionar (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (8) como un

sólido amarillo. Rendimiento: 25.83 g, 100%; MS (ESI) m/z 368.0, 369.9[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72-7.67 (m, 2H), 7.65-759 (m, 2H), 7,40 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7,.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (9)

[0649] Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (18.1 mL, 49.78 mmol) a una mezcla agitada (no toda disuelta) de (E)-3-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-4-hidroxi)2-metoxipiridin-3-il)prop-2-en-1-ona (8, 831 g, 22,5.4 mmol) en etanol (160 mL) y diclorometano (40 mL) se enfrió con un baño de agua a temperatura ambiente. Después de 1 min, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (16.19 mL, 158.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se enfriaba con un baño de agua a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (250 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Los productos orgánicos se concentraron en un evaporador rotativo. Los sólidos residuales se agitaron en un embudo de decantación con diclorometano (1 L) y cloruro de amonio acuoso saturado (250 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se

añadió 10% de acetato de etilo en hexanos (100 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó a reflujo con una pistola de aire caliente. La mezcla se tapó y se dejó reposar 1H a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron por filtración al vacío, se lavaron con acetato de etilo al 10% en hexanos y se secaron a alto vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (9) como un sólido naranja. Rendimiento: 161 g, 19%; MS (ESI) m/z 382.0, 384.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

Síntesis de rac-metilo (3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato (11)

[0650] A un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadió secuencialmente: una barra de agitación, 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridina-4-ona (9, 1.61 g, 4.21 mmol), cinamato de metilo (10, 6.83 g, 42.1 mmol), cloroformo (80 mL) y trifluoroetanol (80 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se irradió con 450 W de luz UV mientras se enfriaba con un baño frío a 0 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con trietilamina al 3% en acetato de etilo (15 mL), se concentró en un evaporador rotatorio con gel de sílice, y se secó a alto vacío durante la

noche. El residuo se cargó en una columna de carga y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5-100%/hexanos) (la columna se preequilibró con EtOAc al 10% en hexanos con trietilamina al 3% antes del equilibrado con hexanos al 0%). proporcionar 1.67 g de rac-metilo (3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (11), un residuo naranja que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 562.3, 564.2 $[M]^+$.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (12)

[0651] Se añadió metóxido de sodio (25% en peso en metanol) (2.03 mL, 8.89 mmol) a una solución agitada de impureza rac-metilo(3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (11, 1.67 g, 2.97 mmol) en metanol (60 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La solución amarilla clara cambió a color naranja oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 40 min y luego la mayoría del solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. Los extractos

orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para dar rac-metilo impuro (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (12) como un residuo naranja. Rendimiento: 1.57 g; MS (ESI) m/z 544.0, 546.1$[M+1]^+$. Este material se llevó a cabo sin purificación adicional.

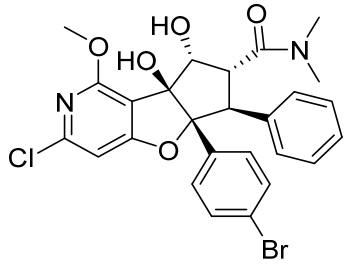
Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (Cpd. N° 136F)

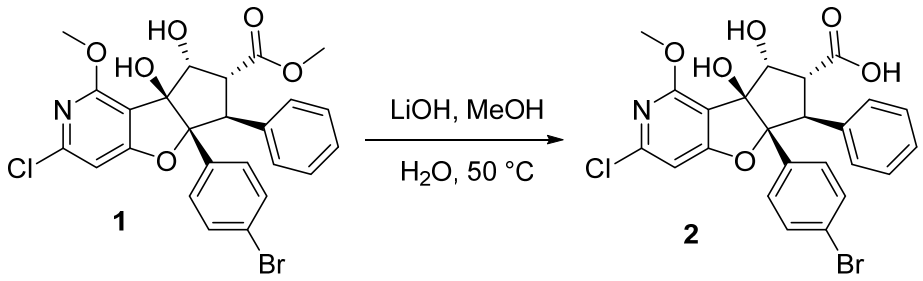
[0652] A una solución agitada de rac-metilo impuro (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (12, 1.57 g, 2.88 mmol) en MeCN (50 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (1.65 mL, 28.8 mmol) y luego triacetoxiborohidruro sódico (3.05 g, 14.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo argón durante 40 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) lentamente gota a gota y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo.

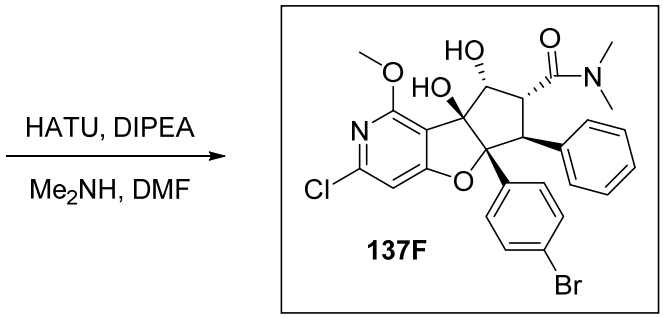
Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (12-22% EtOAc/hexanos) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (Cpd. N° 136F) como un sólido de espuma ligeramente amarillo. Rendimiento: 631 mg, 27% en tres pasos; MS (ESI) m/z 546.1, 548.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.09-6.92 (m, 8 H), 5.70-5.64 (m, 2H), 4.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

Ejemplo 137

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 137F)







Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (2)

[0653] A una solución agitada de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (1, 1.09 g, 1.99 mmol) en metanol (40 mL) se añadió agua (4 mL) y luego hidróxido de litio (477 mg, 19.9 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 50 °C bajo un condensador de reflujo durante 4.5 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (19.9 mL, 19.9 mmol) con agitación vigorosa. Se añadió unas pocas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer que la mezcla fuera ligeramente ácida. La mayor parte del metanol se eliminó en un evaporador

rotativo. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío a 40 °C durante la noche para dar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (2) como un sólido blanco con impureza amarilla. Rendimiento: 961 mg, 90%; MS (ESI) m/z 532.1, 534.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

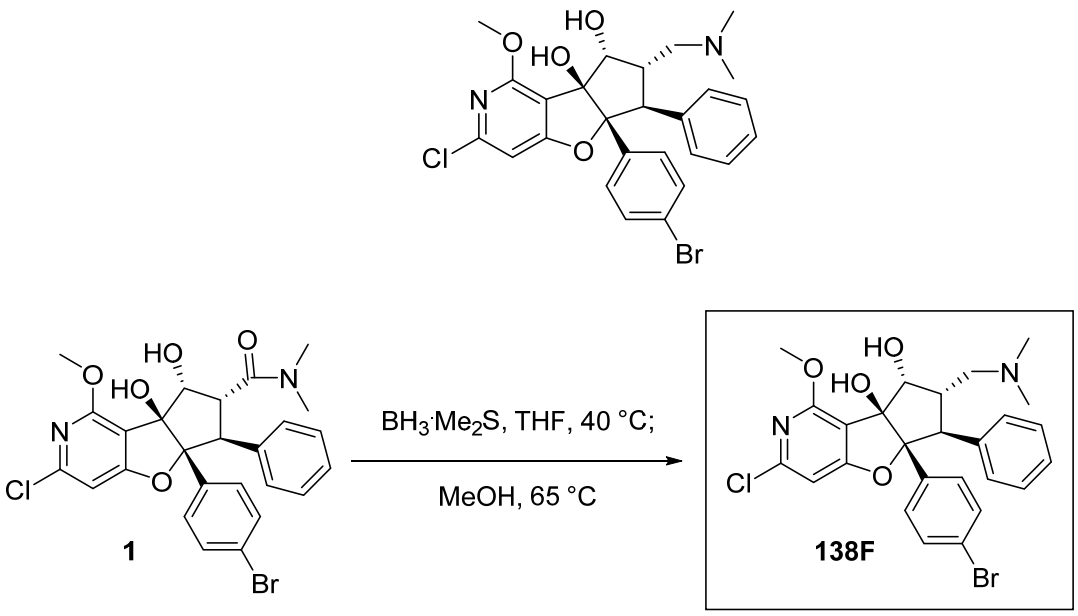
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 137F)

[0654] Se añadió HATU (686 mg, 1,80 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (2, 915 mg, 1.72 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-

diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.58 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF) (2.58 mL, 5.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo al 90% en hexanos, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-100%/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 137F) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 917 mg, 95%; MS (ESI) m/z 559.1, 561.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 138

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 138F)



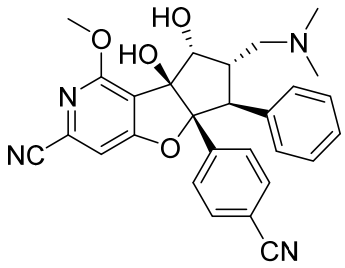
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 138F)

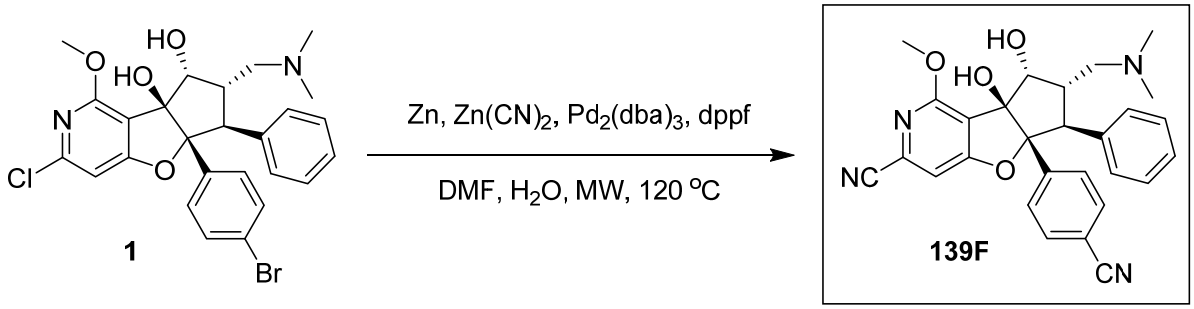
[0655] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.47 mL, 15.5 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (1, 866 mg, 1.55 mmol) en THF (30 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (20 mL) gota a

gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 36 h. La mezcla de reacción se cargó en cinco columnas de intercambio iónico Strata X-C de 2 g de Phenomenex. Las columnas se lavaron secuencialmente con acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 138F) como un sólido blanco. Rendimiento: 742 mg, 88%; MS (ESI) m/z 545.2, 547.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.56 (s, 1H)), 5.15 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.08 (ddt, J = 14.0, 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (d, J = 11.1 Hz, 1H).

Ejemplo 139

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 139F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 139F)

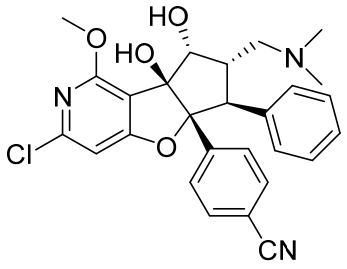
[0656] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 165 mg, 0.300 mmol), cianuro de zinc (213 mg, 1.81 mmol), polvo de zinc (19.8 mg, 0.300 mmol), N,N-dimetilformamida (0.9 mL) y agua (0.09 mL) se combinaron en un vial de microondas con una barra de agitación. La mezcla resultante se burbujeó con gas argón durante 5 minutos. Se añadió Pd_2dba_3 (27.7 mg, 0.030 mmol) y dppf (33.5 mg, 0.060 mmol) y la mezcla resultante se burbujeó con gas de argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se sometió a microondas a 120 °C durante 2

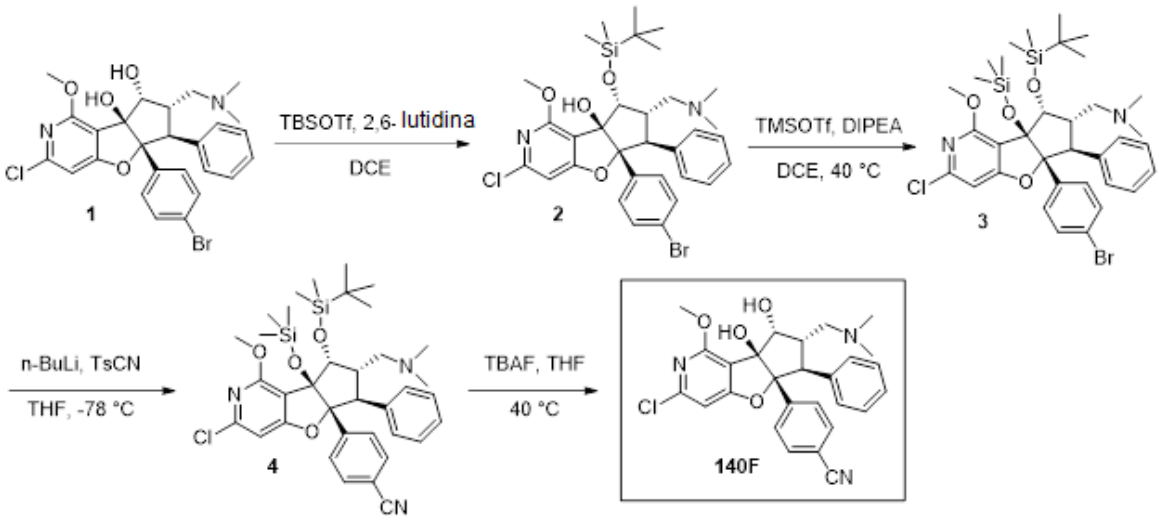
h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-35% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en tres columnas de intercambio de iones Strata X-C de 2 g de Phenomenex. Las columnas se lavaron secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 10%, diclorometano al 20% y metanol al 70%. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se secaron a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 91.6 mg, 63%; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral preparativa [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ] usando CO_2: EtOH: TEA (60:40:0.1) fase móvil. El pico 1 (Cpd. N° 139F), $[\alpha]_D$-36.4° (c 0.3, $CHCl_3$), Rt = 1.52 min, ee > 99%. MS (ESI) m/z 483.15$[M+1]^+$; UPLC: 99.75; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.23 (bs, 6H). 1,98 (bs, 1H). Pico 2, SOR (no registrado, problemas de solubilidad) Rt = 2.04 min, ee >

99%. MS (ESI) m/z 483.15[M+1]$^+$; UPLC: 99.78% .^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (d, J = 10.3 Hz, 1H).

Ejemplo 140

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 140F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (2)

[0657] Se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsilil (0.82 mL, 3.56 mmol) a una mezcla agitada (no todos disueltos) de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 648 mg, 1.19 mmol) y 2,6-lutidina (0.83 mL, 7.12 mmol) en DCE (10 mL) a temperatura ambiente bajo argón. (Todos los sólidos se disolvieron) La mezcla de reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50%/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 677 mg, 86%; MS (ESI) m/z 661.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12-6.96 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (t, J = 12.1 Hz, 1H),

2.21 (s, 6H), 1.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 0.69 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

Síntesis de rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (3)

[0658] Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (0.26 mL, 1.45 mmol) a una mezcla agitada de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8a-ol (2, 640 mg, 0.970 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.51 mL, 2.91 mmol) en DCE (10 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 2,5 h. Se añadió más N,N-diisopropiletilamina (0.51 mL, 2.91 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (0.26 mL, 1.45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 1.5 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y se purificaron mediante

cromatografía sobre gel de sílice (1-20% de EtOAc/hexanos) para dar rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8.-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (3) como un sólido blanco con una pureza del 90%. Rendimiento: 649 mg, 81%; MS (ESI) m/z 733.2[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (4)

[0659] El cianuro de p-toluenosulfonilo de Aldrich (248835) se recristalizó en tolueno/hexanos, se disolvió en THF y se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom antes de su uso. Rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (3, 467 mg, 0.640 mmol) se disolvió en THF (6 mL) con agitación bajo argón. La solución incolora resultante se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco/acetona durante 15 minutos. Se añadió n-butil-litio (2.5 M en hexano) (0.29 mL, 0.73 mmol) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C bajo argón. Se añadió cianuro de p-

toluenosulfonilo (2 M en THF) (0.48 mL, 0.96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C bajo argón durante 25 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (2 mL) y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (10-25% de EtOAc/hexanos) para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS) impuro-8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (4) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 296 mg; MS (ESI) m/z 678.4$[M+1]^+$. Este material fue llevado al siguiente paso sin más purificación.

Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 140F)

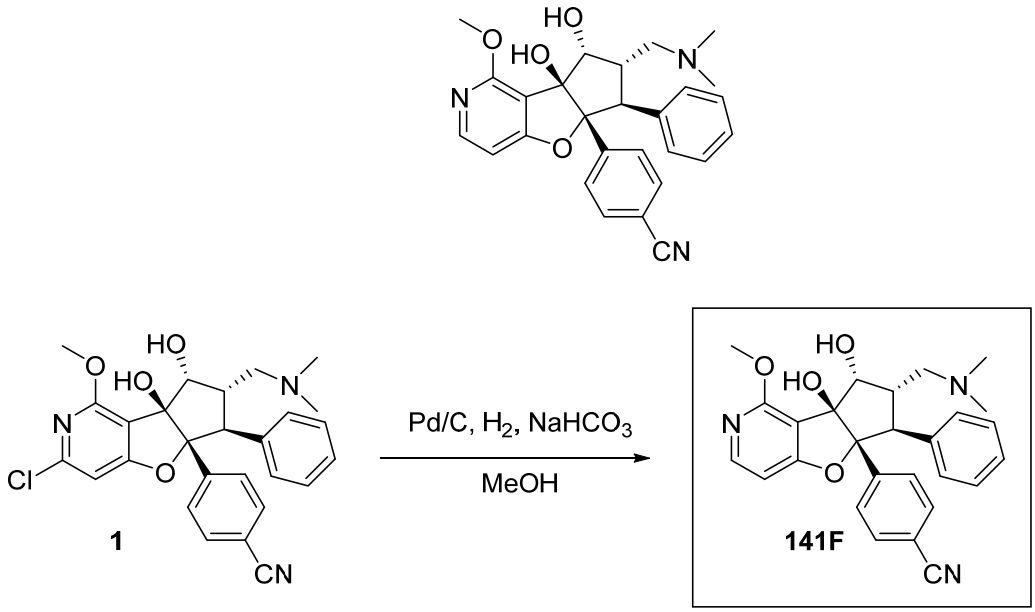
[0660] Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (2.60 mL, 2.60 mmol) a una solución agitada de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (4, 294 mg, 0.430 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 40 °C durante 17 h. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se recolectó en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (25-35% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo al 50% en agua, se sonicó durante unos segundos, y luego se liofilizó a sequedad para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 176 mg, 56% en dos pasos; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral preparativa [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ] utilizando CO_2: EtOH: TEA (60:40: 0.2) fase móvil. El pico 1 (320 mg), $[\alpha]_D$ + 45° (c 0.3, $CHCl_3$), Rt = 1.90 min, ee > 99%. MS (ESI) m/z 492.2$[M+1]^+$; UPLC: 99.88%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.89 (s, 1H),

5.67 (s, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.99 (bs, 1H); Pico 2 (Cpd. N° 140F, 478 mg), $[\alpha]_D$-41.0° (c 0.3, $CHCl_3$), Rt = 3.76 min, ee > 99%. MS (ESI) m/z 492.24$[M+1]^+$; UPLC: 99.68%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (d, J = 12.08 HZ, 1H).

Ejemplo 141

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 141F)



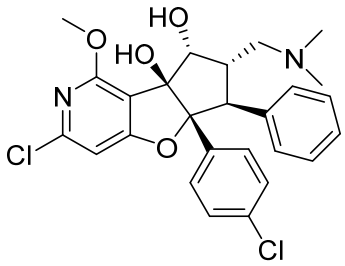
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 141F)

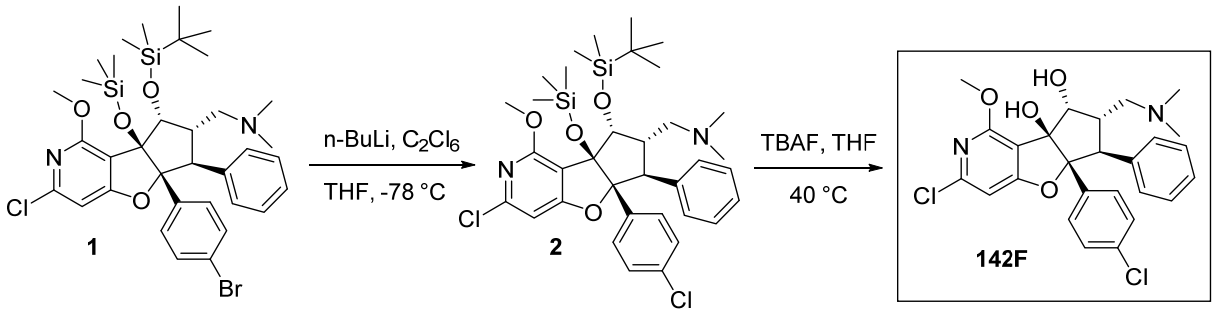
[0661] Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (1, 27.2 mg, 0.060 mmol), bicarbonato de sodio (9.3 mg, 0.11 mmol), y metanol (7 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 25 mL con una barra de agitación. La mezcla se sonicó a temperatura ambiente durante 1 minuto para disolver el material de partida. Se conectó una combinación de colector de vacío/hidrógeno/argón y se retiró la atmósfera en el matraz y se reemplazó por argón dos veces. Se añadió paladio al 10% sobre carbón activado (5.9 mg, 0.010 mmol) y se eliminó la atmósfera en el matraz y se reemplazó con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en DMSO y metanol y se purificó por HPLC preparativa (10-30% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto

deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo al 50% en agua y se liofilizó a sequedad para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1.-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 141F) como sólido blanco. Rendimiento: 11.7 mg, 46%; MS (ESI) m/z 458.5[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3,74 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.06 (m, 1H).

Ejemplo 142

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 142F)





Síntesis de rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (2)

[0662] Se disolvió hexacloroetano de Aldrich en THF y se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom durante 2 horas antes de su uso. Rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (1, 205 mg, 0.280 mmol) se disolvió en THF (3 mL) con agitación bajo argón. La solución incolora resultante se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco/acetona durante 15 minutos. Se añadió

gota a gota lentamente n-butil-litio (2.5 M en hexano) (0.15 mL, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C bajo argón y luego se añadió hexacloroetano (0.42 M en THF) (1.07 mL, 0.450 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C bajo argón durante 45 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente con agitación. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (5-20% de EtOAc/hexanos) para dar rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 154 mg, 80%; MS (ESI) m/z 687.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.12-6.95 (m, 10 H), 4.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.00 (m, 1H), 0.67 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.16 (s, 9H), -0.26 (s, 3H))

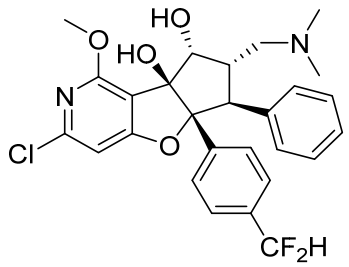
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 142F)

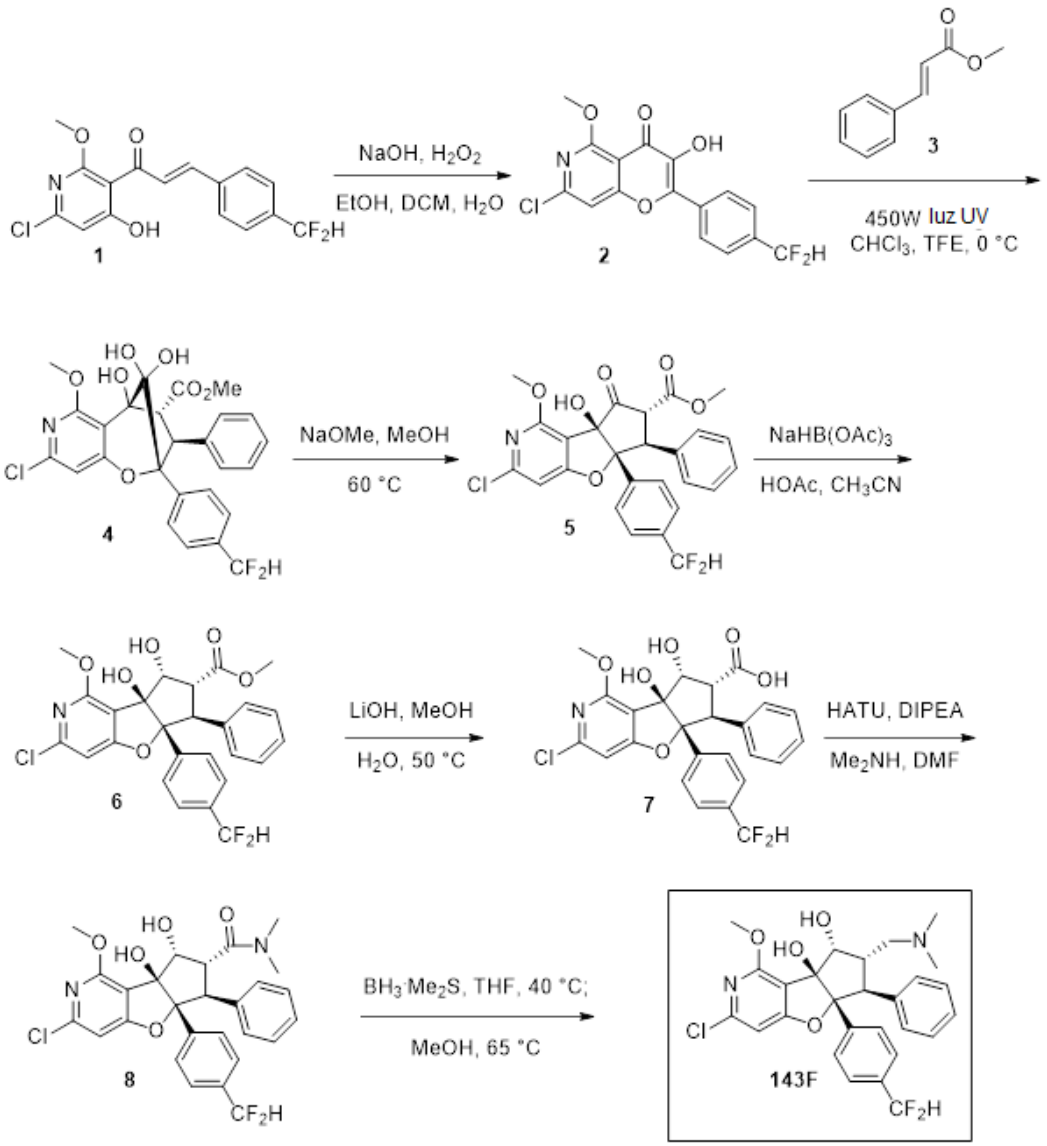
[0663] Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.97 mL, 0.97 mmol) a una solución agitada de rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (2, 111 mg, 0.160 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 40 °C durante 14 h. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se recolectó en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-47% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio, y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 142F) como un sólido blanco. Rendimiento: 40.0 mg, 49%; MS (ESI) m/z 501.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.16-7.11 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 4H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.41 (d, J = 4.1 Hz,

1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (d, J = 14.0 H, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 143

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N ° 143F)





Síntesis de 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (2)

[0664] Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (3.87 mL, 10.7 mmol) a una mezcla agitada (no toda disuelta) de (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(difluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (1, 1.64 g, 4.83 mmol) en etanol (32 mL) y diclorometano (8 mL) se enfrió con un baño de agua a temperatura ambiente. Después de 1 min, se añadió

peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3.46 mL, 33.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se enfriaba con un baño de agua a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Los productos orgánicos se concentraron en un evaporador rotativo. Los sólidos residuales se agitaron en un embudo de decantación con diclorometano (200 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con metanol a temperatura ambiente y se secó a alto vacío para proporcionar 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridina-4-ona (2) como un sólido. Rendimiento: 231 mg, 14%; MS (ESI) m/z 354.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

Síntesis de rac-metilo (3S,4S,5R)-8-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4, 5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato (4)

[0665] A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió secuencialmente: una barra de agitación, 7-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (2, 257 mg, 0.730 mmol), cinamato de metilo (3, 1.18 g, 7.27 mmol), cloroformo (12 mL) y trifluoroetanol (12 mL). (Todo el material no se disuelve). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se irradió con 450 W de luz UV mientras se enfriaba con un baño frío a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con trietilamina al 3% en acetato de etilo (15 mL), se concentró en un evaporador rotatorio con gel de sílice, y se secó a alto vacío durante la noche. El residuo se cargó en una columna de carga y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5-100%/hexanos) para dar rac-metilo (3S,4S,5R)-8-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxipino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (4) como un residuo naranja. Rendimiento: 280 mg; MS (ESI) m/z 534.3$[M]^+$. Este material fue llevado al siguiente paso sin más purificación.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (5)

[0666] Se añadió metóxido de sodio (25% en peso en metanol) (0.34 mL, 1.49 mmol) a una solución agitada de rac-metilo

(3S,4S,5R)-8-cloro-2-(4-(difluorometil)fenil)-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (4, 273 mg, 0.490 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La solución amarilla clara cambió a color naranja oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 40 min y luego la mayoría del solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (5) como un residuo amarillo. Rendimiento: 240 mg; MS (ESI) m/z 534.1$[M+1]^+$. Este material se llevó a cabo sin purificación adicional.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (6)

[0667] A una solución agitada de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-

6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (5, 264 mg, 0.510 mmol) en MeCN (9 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0.29 mL, 5.12 mmol) y a continuación triacetoxiborohidruro sódico (542 mg, 2.56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) lentamente gota a gota y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (12-22% EtOAc/hexanos) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (6) como un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 100 mg, 27% en tres pasos; MS (ESI) m/z 518.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.22 (s, 4H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 6.80 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.71-5.66 (m, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.33 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-

5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (7)

[0668] A una mezcla agitada (no toda disuelta) de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (6, 98.2 mg, 0.190 mmol) en metanol (4 mL) se añadió agua (0.4 mL) y luego hidróxido de litio (45.4 mg, 1.90 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó y se calentó a 50 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (1.89 mL, 1.89 mmol) con agitación vigorosa. Se añadió unas pocas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer que la mezcla fuera ligeramente ácida. La mayor parte del metanol se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío a 40 °C durante la noche para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro crudo.-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c] ácido piridina-7-carboxílico (7) como un sólido blanco con impureza amarilla. Rendimiento: 84.3 mg, 88%; MS (ESI) m/z 504.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (8)

[0669] Se añadió HATU (66.6 mg, 0.180 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (7, 84.1 mg, 0.170 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.04 mL, 0.250 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF) (0.25 mL, 0.50 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y éter dietílico, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-100%/hexanos). para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-

c]piridin-7-carboxamida (8) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 80.1 mg, 90%; MS (ESI) m/z 531.3[M+1]$^+$.

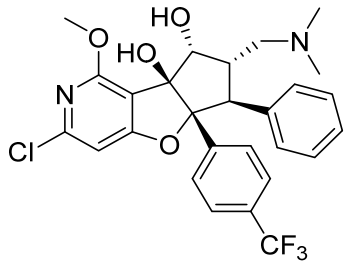
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N ° 143F)

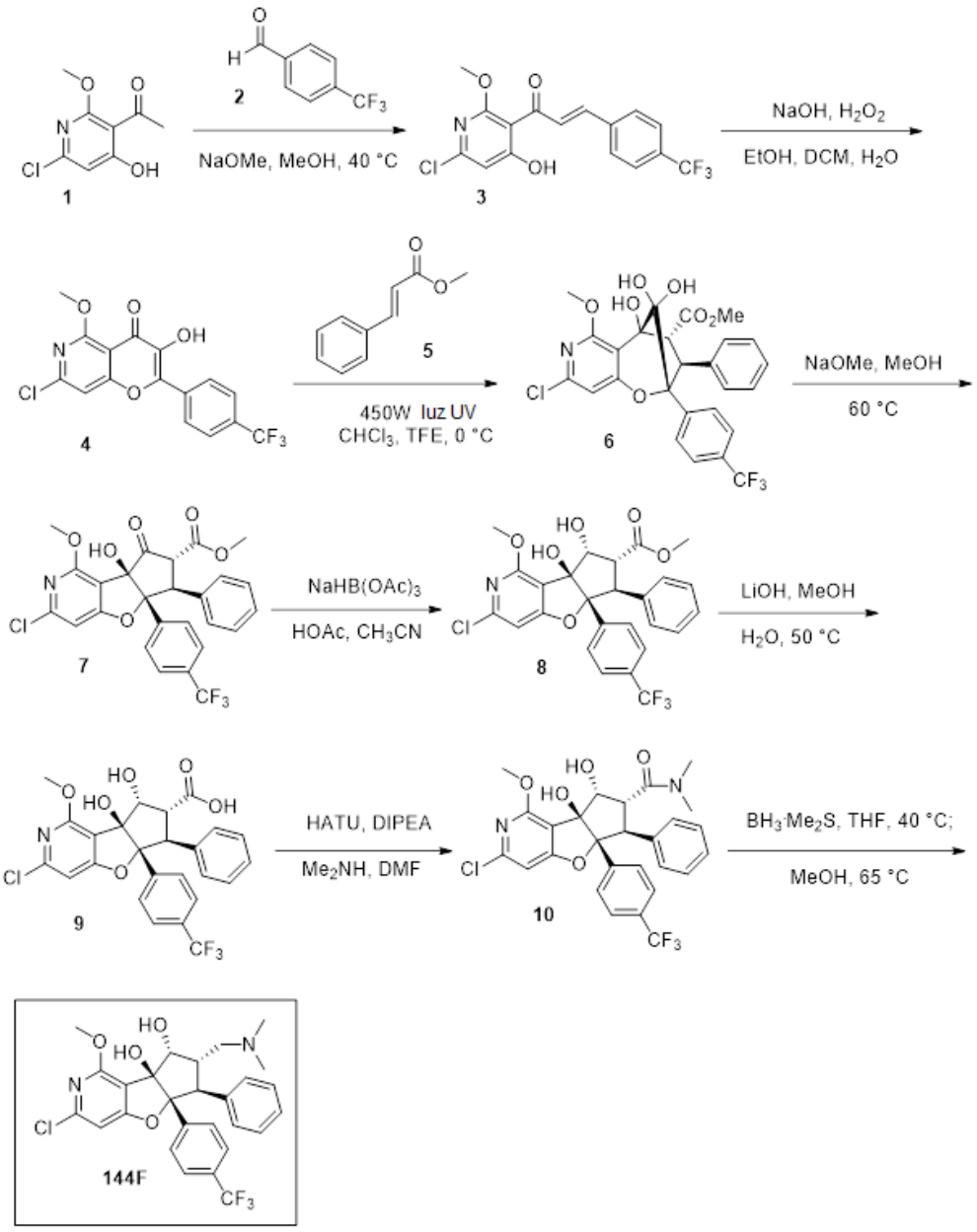
[0670] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.14 mL, 1.51 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (8, 80.1 mg, 0.150 mmol) en THF (3.5 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (2.5 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C en un condensador de reflujo bajo argón durante 43H. La mezcla de reacción se cargó en una columna de intercambio iónico Strata X-C de 2 g de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se

recolectó en acetonitrilo al 50% en agua (no se disolvió todo), se sonicó durante algunos segundos, y luego se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 143F) como un sólido blanco. Rendimiento: 67.8 mg, 87%; MS (ESI) m/z 517.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (dt, J = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.46 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.14 (ddt, J = 14.0, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.99-1.92 (m, 1H).

Ejemplo 144

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N ° 144F)





Síntesis de (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3)

[0671] Se añadió metóxido de sodio (25% en peso en metanol) (65.8 mL, 288 mmol) a una mezcla agitada (no toda disuelta) de 1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona (1, 19.33 g, 95.88 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (2, 15.8 mL, 116 mmol) en metanol (300 mL) con agitación a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción amarilla clara resultante se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 18.5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla agitada de ácido clorhídrico 1 N en agua (288 mL, 288 mmol) y agua helada (1 L). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Los sólidos se recolectaron por filtración al vacío, se lavaron con agua y luego con hexanos y se secaron a alto vacío para proporcionar (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 29.24 g, 85%; MS (ESI) m/z 358.0[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99-7.93 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

Síntesis de 7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (4)

[0672] Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (10.2 mL, 27.9 mmol) a una mezcla agitada (no toda disuelta) de (E)-1-(6-cloro-4-hidroxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3, 4.53 g, 12.66 mmol) en etanol (80 mL) y diclorometano (20 mL) se enfrió con un baño de agua a temperatura ambiente. Después de 1 minuto, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (9.07 mL, 88.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se enfriaba

con un baño de agua a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (125 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Los productos orgánicos se concentraron en un evaporador rotativo. El residuo se trituró con metanol a temperatura ambiente y se secó a alto vacío para proporcionar 7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-c]piridina-4-ona (4) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 319 mg, 7%; MS (ESI) m/z 372.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

Síntesis de rac-metilo (3S,4S,5R)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato (6)

[0673] A un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió secuencialmente: una barra de agitación, 7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (4, 317 mg, 0.850 mmol), cinamato de metilo (5, 1.38 g, 8.53 mmol), cloroformo (15 mL) y trifluoroetanol (15 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se irradió con 450 W de luz UV mientras se enfriaba con un baño frío a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con trietilamina al 3% en acetato de etilo (15 mL), se concentró en un evaporador

rotatorio con gel de sílice, y se secó a alto vacío durante 2 h. El residuo se cargó en una columna de carga y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-5-100%/hexanos) para dar rac-metilo impuro (3S,4S,5R)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (6) como un residuo naranja. Rendimiento: 273 mg; MS (ESI) m/z 552.2 $[M]^+$. Este material fue llevado al siguiente paso sin más purificación.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (7)

[0674] Se añadió metóxido de sodio (25% en peso en metanol) (0.34 mL, 1.49 mmol) a una solución agitada de rac-metilo (3S,4S,5R)-8-cloro-5,10,10-trihidroxi-6-metoxi-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (6, 273 mg, 0.490 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La solución amarilla clara cambió a color naranja oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 40 min y luego la mayoría del solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de

etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío para dar rac-metilo impuro (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-1.-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (7) como un residuo amarillo. Rendimiento: 240 mg; MS (ESI) m/z 534.1$[M+1]^+$. Este material se llevó a cabo sin purificación adicional.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (8)

[0675] A una solución agitada de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-oxo-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (7, 240 mg, 0.450 mmol) en MeCN (9 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0.26 mL, 4.5 mmol) y a continuación triacetoxiborohidruro sódico (476 mg, 2.25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) lentamente gota a gota y la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos

orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (12-22% EtOAc/hexanos) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (8) como un semisólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 101 mg, 22% en tres etapas; MS (ESI) m/z 536.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 5.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (9)

[0676] A una mezcla agitada (no toda disuelta) de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (8, 97.6 mg, 0.180 mmol) en metanol (4 mL) se añadió agua (0.4 mL) y luego hidróxido de litio (43.6 mg, 1.82 mmol). La mezcla de reacción

amarilla resultante se agitó y se calentó a 50 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (1.82 mL, 1.82 mmol) con agitación vigorosa. Se añadió unas pocas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer que la mezcla fuera ligeramente ácida. La mayor parte del metanol se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío a 40 °C durante la noche para dar ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (9) como un sólido blanco con impureza amarilla. Rendimiento: 84.8 mg, 89%; MS (ESI) m/z 522.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (10)

[0677] Se añadió HATU (64.9 mg, 0.171 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-

carboxílico (9, 84.8 mg, 0.162 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.04 mL, 0.24 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF) (0.24 mL, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y éter dietílico, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-100%/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (10) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 83.0 mg, 93%; MS (ESI) m/z 549.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 144F)

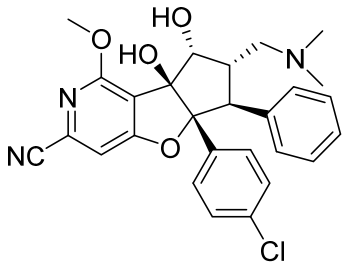
[0678] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.14 mL, 1.51 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N,N-

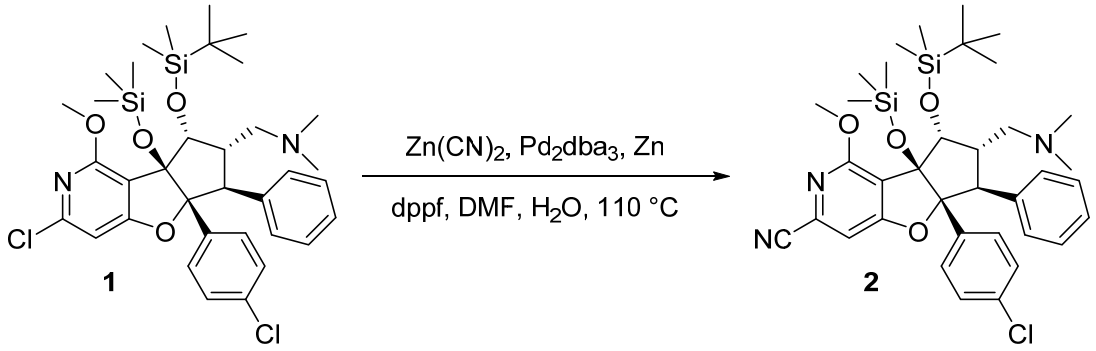
dimetil-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (10, 83.0 mg, 0.150 mmol) en THF (3.5 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (2.5 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C en un condensador de reflujo bajo argón durante 43 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna de intercambio iónico Strata X-C de 2 g de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo al 50% en agua (no se disolvió todo), se sonicó durante unos segundos, y luego se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 144F) como un sólido blanco. Rendimiento: 74.0 mg, 91%; MS (ESI) m/z 535.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43-7.35 (m, 4H) 7.06 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.89 (s, 1H),

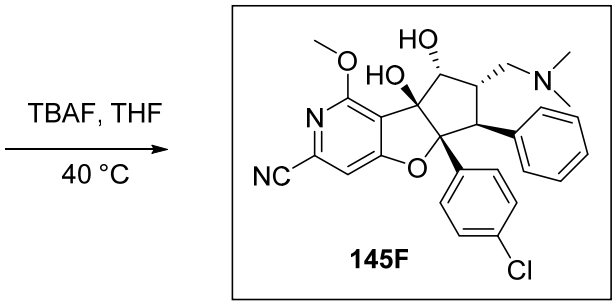
5.64 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.46 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (d, J = 14.0 H, 1H), 3.14 (ddt, J = 13.9, 9.8, 3.7 Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H).

Ejemplo 145

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 145F)







Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo (2)

[0679] Rac-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-5a-(4-clorofenil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)-N,N-dimetilmetanamina (1, 40.8 mg, 0.059 mmol), polvo de zinc (4.5 mg, 0.069 mmol), cianuro de zinc (20.9 mg, 0.178 mmol), dppf (3.3 mg, 0.006 mmol), Pd2dba3 (2.7 mg, 0.003 mmol), N,N- dimetilformamida (0.55 mL) y agua (0.055 mL) se combinaron en un vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y luego se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C con un calentador de bloque durante 2.5 h. Se agregó más de todos los reactivos (incluida agua). La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y luego se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 5.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (30-85% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron

a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (2) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 17.6 mg, 44%; MS (ESI) m/z 678.4 $[M+1]^+$.

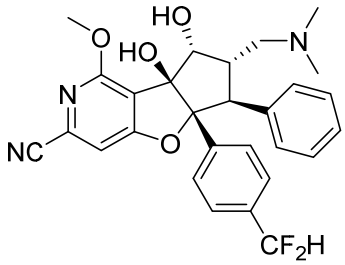
Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N°145F)

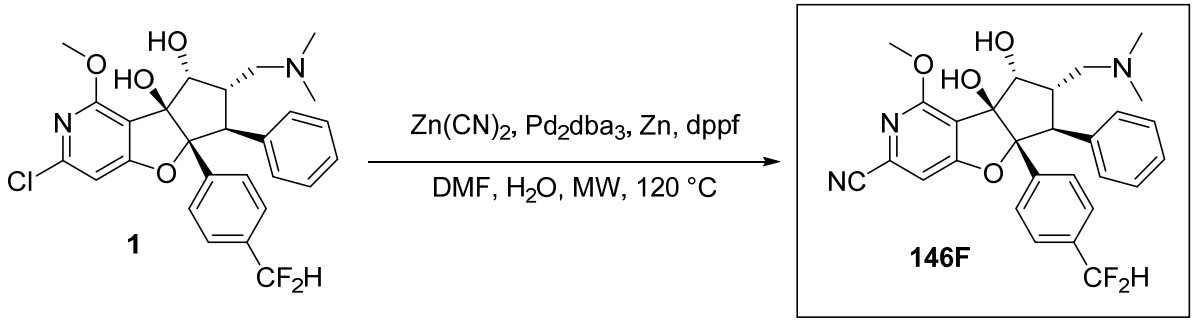
[0680] Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.15 mL, 0.150 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-clorofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (2, 17.0 mg, 0.025 mmol) en THF (1.5 mL). La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 40 °C durante 20 h. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se recolectó en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-40% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La

columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo al 50% en agua (no se disolvió todo), se sonicó durante unos segundos, y luego se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-clorofenil))-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 9.4 mg, 76%; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ], CO_2/0.2% de TEA en IPA 60/40 (v/v). Pico 1 (Cpd. N° 145F, 2.60 g), $[\alpha]_D$-71.6° (c 0.35, $CHCl_3$), Rt = 1.978 min, ee: 99.48% MS (ESI) m/z 492.13$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 7H), 5.74 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.04 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1.94 (t, J = 12.52 Hz, 1H); Pico 2 (2.54 g), $[\alpha]_D$+ 77.8° (c 0.30, $CHCl_3$), Rt = 2.332 min, ee: 99.46% MS (ESI) m/z 492.15$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 7H), 5.74 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.47 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, J = 13.96 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.95-1.90 (m, 1H).

Ejemplo 146

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 146F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 146F)

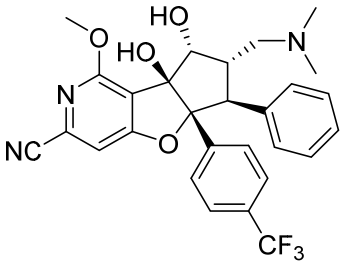
[0681] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 22.8 mg, 0.044 mmol), polvo de zinc (2.9 mg, 0.044 mmol), cianuro de zinc (25.9 mg, 0.221 mmol),

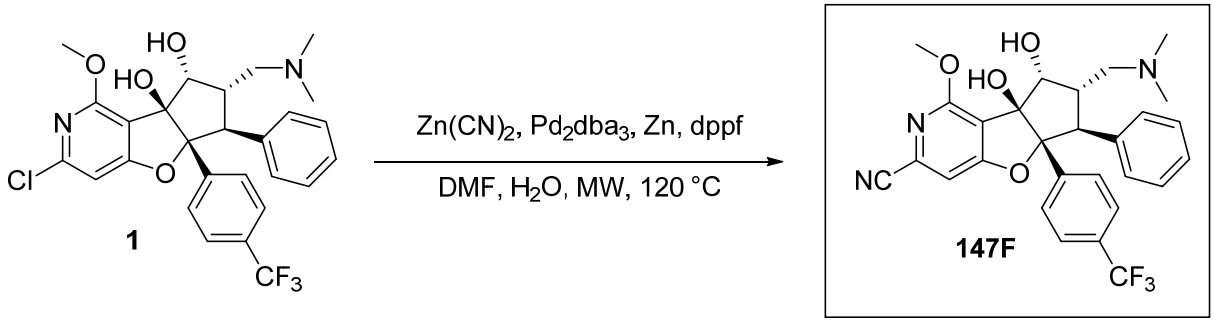
dppf (4.9 mg, 0.009 mmol), Pd2dba3 (4.0 mg, 0.004 mmol), N,N-dimetilformamida (0.30 mL), y agua (0.03 mL) se combinaron en una vial de microondas con una barra de agitación. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 minutos y luego se selló, agitó y se colocó en el microondas a 110 °C durante 1 h. Se agregaron más de todos los reactivos y agua. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y luego se selló, agitó y se preparó en el microondas a 120 °C durante 2 h. Se agregaron más de todos los reactivos y agua. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y luego se selló, agitó y se preparó en el microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-40% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en agua/acetonitrilo, se sonicó durante unos pocos segundos y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-

carbonitrilo (Cpd. N° 146F) como un sólido blanco. Rendimiento: 12.7 mg, 57%; MS (ESI) m/z 508.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 4H) 7.03 (dt, J = 28.4, 7.6 Hz, 5H), 6.86 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.24 (s, 6H).

Ejemplo 147

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N ° 147F)





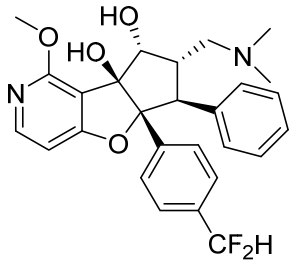
Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N ° 147F)

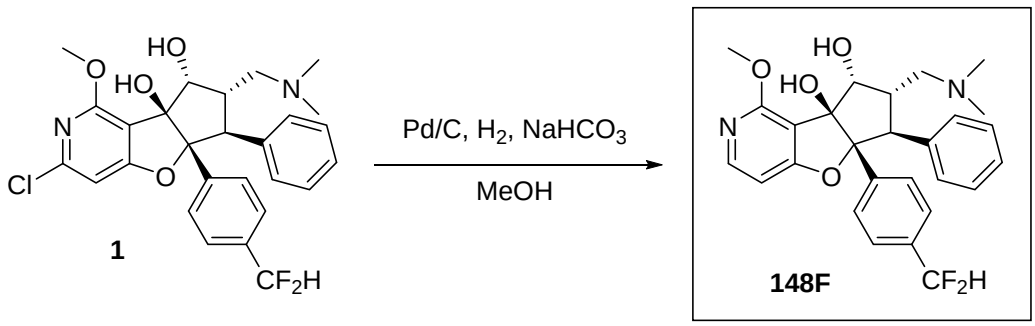
[0682] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 22.6 mg, 0.042 mmol), polvo de zinc (2.8 mg, 0.042 mmol), cianuro de zinc (24.8 mg, 0.211 mmol), dppf (4.7 mg, 0.008 mmol), Pd2dba3 (3.9 mg, 0.004 mmol), N,N-dimetilformamida (0.40 mL), y agua (0.04 mL) se combinaron en un vial de microondas con una barra de agitación. La mezcla se burbujeó con argón gaseoso durante 5 minutos y luego se selló, agitó y se colocó en el microondas a 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (15-43% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en agua/acetonitrilo, se sonicó durante unos segundos y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un

sólido blanco. Rendimiento: 12.4 mg, 56%; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/MeOH/TEA (80:20: 0.2). Pico 1 (650 mg), Rt = 2.337 min, ee: 99.92%, $[\alpha]_D$ + 74.10 ° (c 0.35, cloroformo); MS (ESI) m/z 526.16$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.55 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 4H) 7.08-6.96 (m, 5H), 5.82 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.12 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.95 (d, J = 10.16 Hz, 1H). Pico 2 (Cpd. N° 147F, 650 mg), Rt = 3.77 min, ee: 99.75%, $[\alpha]_D$-80.4◦ (c 0.3, cloroformo); MS (ESI) m/z 495.16$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.06-6.97 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (s, 1H)

Ejemplo 148

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 148F)





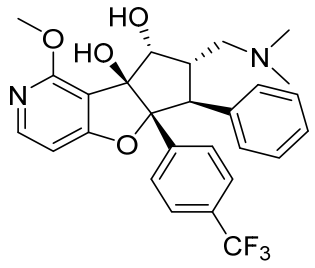
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 148F)

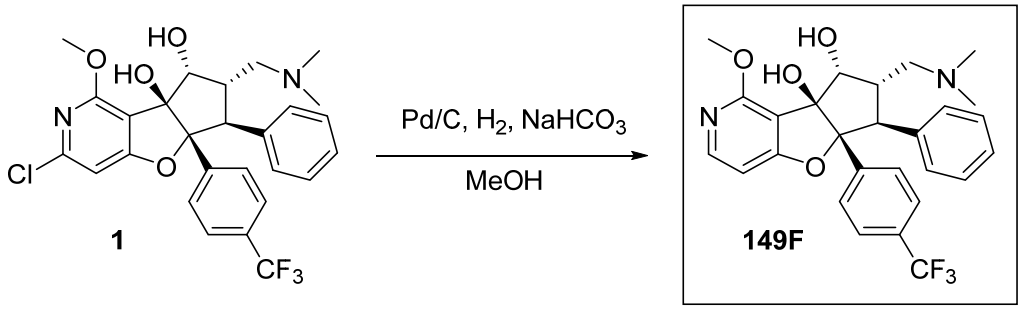
[0683] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 12.6 mg, 0.024 mmol), bicarbonato sódico (2.3 mg, 0.027 mmol), y metanol (3 mL) se combinaron en un matraz cónico de 10 mL con una barra de agitación. Se conectó una combinación de colector de vacío/hidrógeno/argón y se retiró la atmósfera en el matraz y se reemplazó por argón dos veces. Se añadió paladio al 10% sobre carbón activado (5.2 mg, 0.005 mmol) y se eliminó la atmósfera en el matraz y se reemplazó con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa en una columna de intercambio iónico Strata X-C de 1 g de Phenomenex. La columna se lavó

secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en agua/acetonitrilo, se sonicó durante unos pocos segundos y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(difluorometil)fenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 148F) como un sólido blanco. Rendimiento: 11.3 mg, 96%; MS (ESI) m/z 483.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.85 (t, J = 56.0 Hz), 6.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.04 (m, 1H).

Ejemplo 149

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 149F)





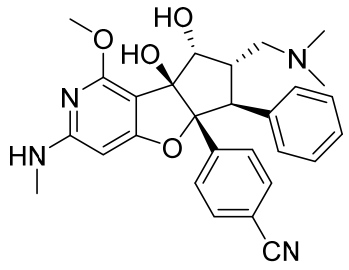
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 149F)

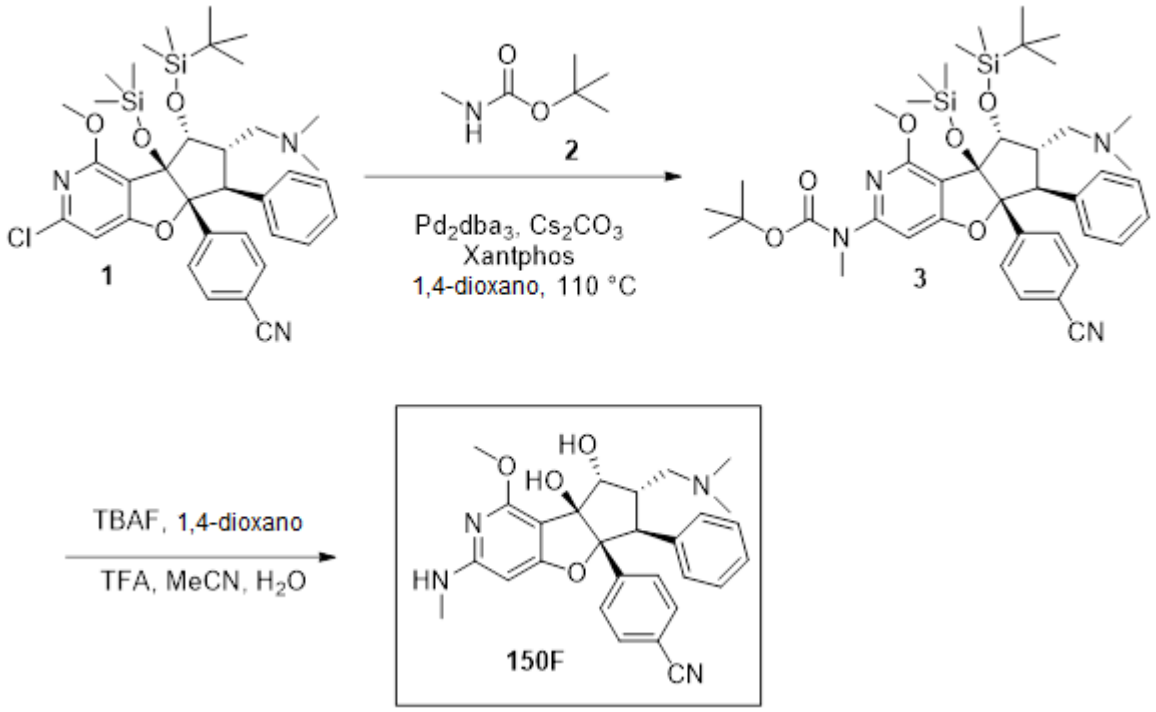
[0684] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 12.5 mg, 0.023 mmol), bicarbonato de sodio (2.2 mg, 0.026 mmol), y metanol (3 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 15 mL con una barra de agitación. Se conectó una combinación de colector de vacío/hidrógeno/argón y se retiró la atmósfera en el matraz y se reemplazó por argón dos veces. Se añadió paladio al 10% sobre carbón activado (5.0 mg, 0.005 mmol) y se eliminó la atmósfera en el matraz y se reemplazó con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa en una columna de intercambio iónico Strata X-C de 1 g de Phenomenex.

La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en agua/acetonitrilo, se sonicó durante algunos segundos y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6.-fenil-5a-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 149F) como un sólido blanco. Rendimiento: 10.9 mg, 93%; MS (ESI) m/z 501.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H) 7.10-6.94 (m, 5H), 6.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.28 (s, 6H).

Ejemplo 150

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 150F)





Síntesis de rac-terc-butil((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-il)(metil)carbamato (3)

[0685] Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (1, 30.9 mg, 0.046 mmol), Xantphos (5.3 mg, 0.009 mmol), Pd2dba3 (4.2 mg, 0.005 mmol), carbonato de cesio (74.2 mg, 0.228 mmol), tert-butil-N-metilcarbamato (29.9 mg, 0.227 mmol), y 1,4-dioxano (0.7 mL) se combinaron en un vial de HPLC con una barra

de agitación. La mezcla se burbujeó con gas argón durante 5 min y luego se selló, se agitó vigorosamente y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de carga de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-50% de EtOAc/hexanos) para dar rac-terc-butilo impuro ((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-il)(metil)carbamato (3) como un sólido de espuma amarilla. Rendimiento: 29.6 mg; MS (ESI) m/z 773.6[M+1]$^+$. Este material se llevó al siguiente paso sin más purificación.

Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 150F)

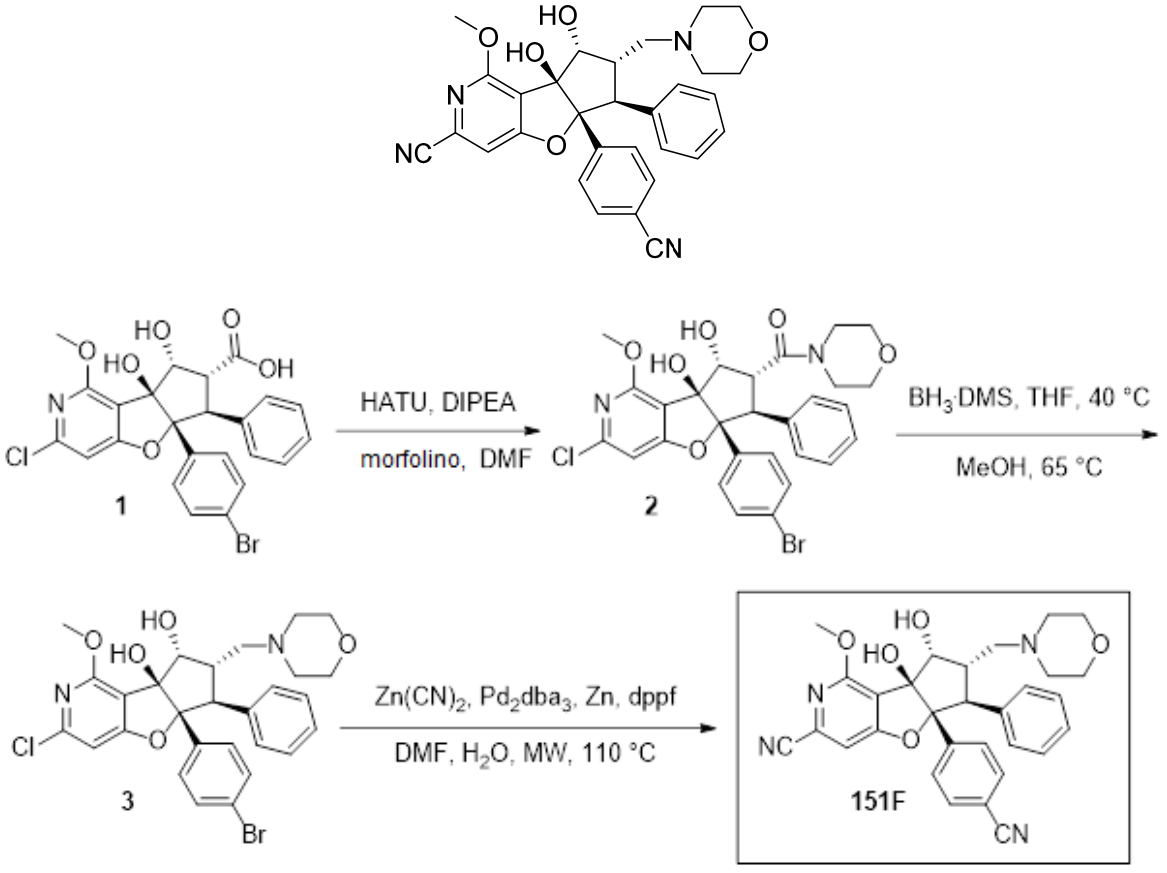
[0686] Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.57 mL, 0.57 mmol) a una solución agitada de rac-terc-butil((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil))oxi)-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-il)(metil)carbamato (3, 29.6 mg, 0.038 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) en un vial sellable

con una barra de agitación. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 60 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró, se recolectó en DMSO y metanol, y se purificó mediante HPLC preparativa (15-50% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). MS (ESI) m/z 587.5$[M+1]^+$. Las fracciones que contenían el producto intermedio deseado se combinaron y se concentraron hasta aproximadamente 15 mL en un evaporador rotatorio. Se añadió acetonitrilo (5 mL) seguido de TFA (1 mL) (volumen total ~ 20 mL). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 40 °C en un condensador de reflujo durante 1 h 10 min y luego se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en DMSO/metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (15-28% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante unos pocos segundos, y se liofilizó a sequedad para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8, 8a-dihidroxi-1-metoxi-3-(metilamino)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il) benzonitrilo (Cpd. N°

150F) como un sólido blanco. Rendimiento: 8.6 mg, 39% en tres pasos; MS (ESI) m/z 487.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.32 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (br s, 6H).

Ejemplo 151

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 151F)



Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(morfolino)metanona (2)

[0687] Se añadió HATU (153 mg, 0.40 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (1, 204 mg, 0.38 mmol) en N,N-dimetilformamida (3.5 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.10 mL, 0.57 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió morfolina (66.7 mg, 0.77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con dietiléter, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100%/hexanos) para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il) (morfolino) metanona (2) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 186 mg, 81%; MS (ESI) m/z 601.3, 603.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

7.24-7.19 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H) 6.99-6.89 (m, 4H) 5.62 (s, 1H), 5.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.3Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.55 (m, 4H), 3.46 (m, 2H).

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0688] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.29 mL, 3.06 mmol) a una solución agitada de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(morfolino)metanona (2, 184 mg, 0.310 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (5 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 40 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de cinco g de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en

diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 163 mg, 91%; MS (ESI) m/z 587.4, 589.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 151F)

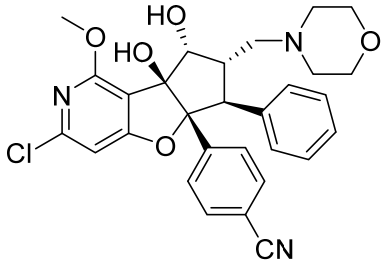
[0689] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3, 30.2 mg, 0.051 mmol), cianuro de zinc (36.2 mg, 0.308 mmol), polvo de zinc (3.4 mg, 0.051 mmol), Pd2dba3 (4.7 mg, 0.005 mmol), dppf (5.7 mg, 0.010 mmol), N,N-dimetilformamida (0.3 mL) y agua (0.03 mL) se combinaron en un vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

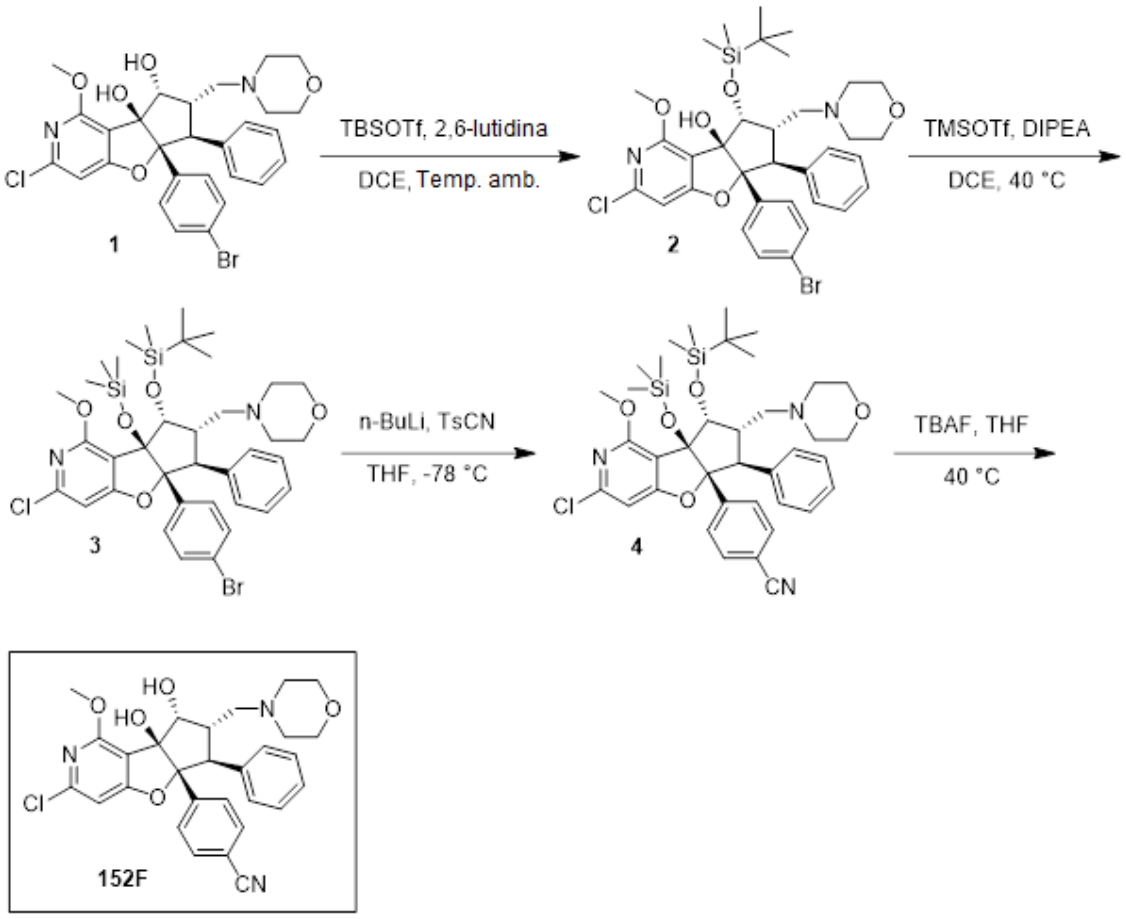
ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-38% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante algunos segundos y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 19.5 mg, 72%; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Lux Amylose-1 (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/MeOH/TEA (60:40: 0.2). Pico 1 (Cpd. N° 151F, 373 mg), Rt = 1.379 min, ee: 99.86%, $[\alpha]_D$-69.0° (c 0.20, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 525.20$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (bs, 4H),

3.25 (bs, 1H), 2.57 (bs, 2H), 2.32 (bs, 2H), 2.07 (bs, 1H). Pico 2 (383 mg), Rt = 2.578 min, ee: 99.90%,%, $[\alpha]_D$+ 68.8° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 525.20$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.16 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (bs, 3H), 3,50 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.57 (bs, 2H), 2.32 (bs, 2H), 2.07 (bs, 1H).

Ejemplo 152

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (2)

[0690] Se añadió trifluorometanosulfonato de Rac-terc-butildimetilsilil (0.16 mL, 0.67 mmol) a una mezcla agitada (no toda disuelta) de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 132 mg, 0.225 mmol) y 2.6-lutidina (0.16 mL, 1.35 mmol) en DCE (2 mL) a temperatura ambiente bajo argón. (Todos los

sólidos se disolvieron) La mezcla de reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de carga de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-30% de EtOAc/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morpholinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (2) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 151 mg, 96%; MS (ESI) m/z 701.3, 703.3$[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20-7.14 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.49-3.34 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 0.69 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina (3)

[0691] Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (0.06 mL, 0.32 mmol) a una mezcla agitada de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-

c]piridin-8a-(2, 149 mg, 0.21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.11 mL, 0.64 mmol) en DCE (2 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 1.5 h. Se añadió además N,N-diisopropiletilamina (0.11 mL, 0.64 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (0.06 mL, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (1-20% de EtOAc/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 155 mg, 94%; MS (ESI) m/z 773.3, 775.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.24-7.18 (m, 2H), 7.15-6.94 (m, 4H) 7.05-6.93 (m, 4H) 4.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 0.72 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), -0.13 (s, 9H), -0.22 (s, 3H).

Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (4)

[0692] El cianuro de p-toluenosulfonilo de Aldrich (248835) se recristalizó en tolueno/hexanos, se disolvió en THF y se secó sobre tamices moleculares de 4 Angstrom durante 3 horas antes de su uso. Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina (3, 151 mg, 0.195 mmol) se disolvió en THF (2 mL) con agitación bajo argón. La solución incolora resultante se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco/acetona durante 10 minutos. Se añadió lentamente n-butil-litio (2.5 M en hexano) (0.086 mL, 0.215 mmol). La mezcla de reacción ligeramente amarilla se agitó a -78 °C bajo argón durante 30 minutos. Se añadió cianuro de p-toluenosulfonilo (2 M en THF) (0.14 mL, 0.27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C bajo argón durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se

purificaron mediante HPLC preparativa (35-82% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y el acetonitrilo se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se extrajo dos veces con diclorometano. Los productos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio, y se secaron a alto vacío para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (4) como un sólido de espuma ligeramente amarillo. Rendimiento: 52.8 mg, 38%; MS (ESI) m/z 720.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 4H) 7.03-6.99 (m, 2H), 4.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 0.72 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), -0.11 (s, 9H), -0.23 (s, 3H).

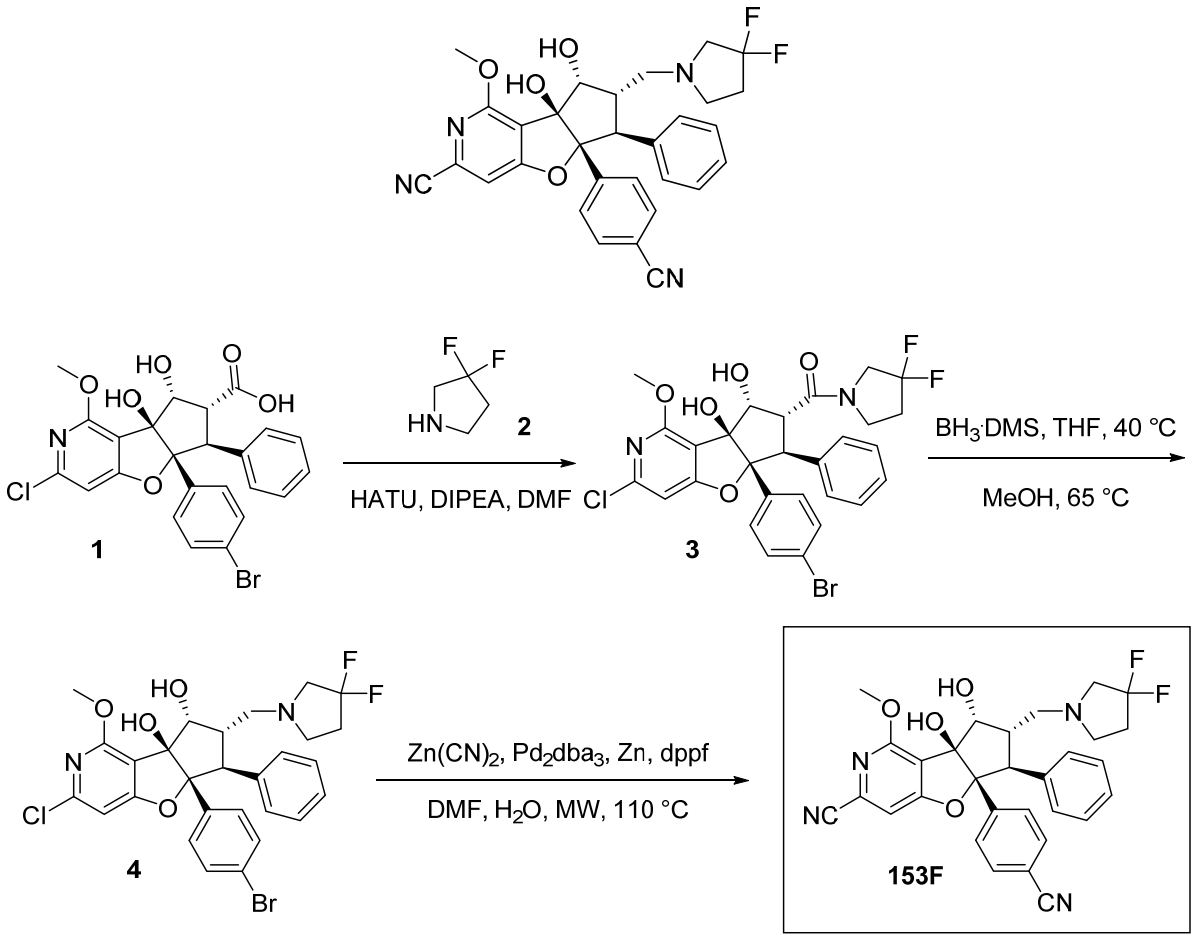
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F)

[0693] Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0.24 mL, 0.24 mmol) a una solución agitada de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (4, 28.9 mg, 0.040 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 14 h. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se recolectó en DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-38% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 10% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo al 50% en agua, se sonicó durante unos segundos y se liofilizó a sequedad para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 152F) como un sólido blanco. Rendimiento: 15.5 mg, 72%; MS (ESI) m/z 534.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H),

7.10-7.04 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.22 (ddt, J = 14.0, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H).

Ejemplo 153

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F)



Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (3)

[0694] Se añadió HATU (30.7 mg, 0.081 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (1, 40.9 mg, 0.077 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.033 mL, 0.192 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (2, 22.1 mg, 0.154 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos) para dar rac-((5aR, 6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il) metanona (3) como un sólido

blanco. Rendimiento: 47.7 mg, 99.9%; MS (ESI) m/z 621.1, 623.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0695] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.109 mL, 1.15 mmol) a una solución agitada de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropirrolidina)-1-il) metanona (3, 47.7 mg, 0.077 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (1 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 10 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contiene

el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 37.5 mg, 80%; MS (ESI) m/z 607.1, 609.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.92-2.65 (m, 4H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H).

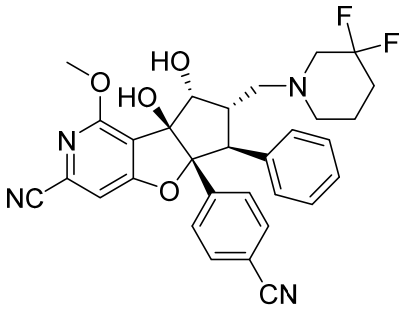
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F)

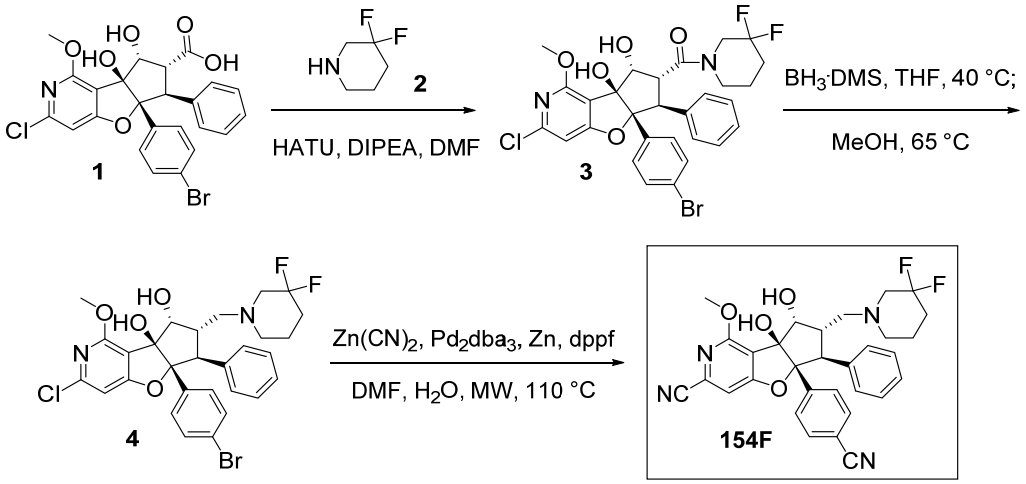
[0696] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (4, 35.2 mg, 0.058 mmol), cianuro de zinc (40.8 mg, 0.347 mmol), polvo de zinc (3.8 mg, 0.058 mmol), Pd2dba3 (5.3 mg, 0.006 mmol), dppf (6.44 mg, 0.012 mmol), N,N-dimetilformamida (0.30 mL) y agua (0.03 mL)) se combinaron en un 1 vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-40% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante unos pocos segundos, y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3, 3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 153F) como un sólido blanco. Rendimiento: 20.8 mg, 66%; MS (ESI) m/z 545.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.03-6.97 (m , 3H), 5.88 (s, 1H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 5.3, 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.91-2.68 (m, 4H) 2.30-2.19 (m, 2H), 2.15 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H).

Ejemplo 154

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 154F)





Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropiperidin-1-il) metanona (3)

[0697] Se añadió HATU (29.5 mg, 0.077 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-

6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (1, 39.3 mg, 0.074 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.032 mL, 0.184 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (2, 23.3 mg, 0.148 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos) para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropiperidin-1-il)metanona (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 42.6 mg, 91%; MS (ESI) m/z 635.3, 637.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0698] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.095 mL, 1.00 mmol) a una solución agitada de Rac-

((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoropiperidina-1-il)metanona (3, 42.6 mg, 0.067 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (1 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 10 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 37.5 mg, 90%; MS (ESI) m/z 621.1, 623.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.58 (s,

1H), 5.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.92 (q, J = 11.4 Hz, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H).

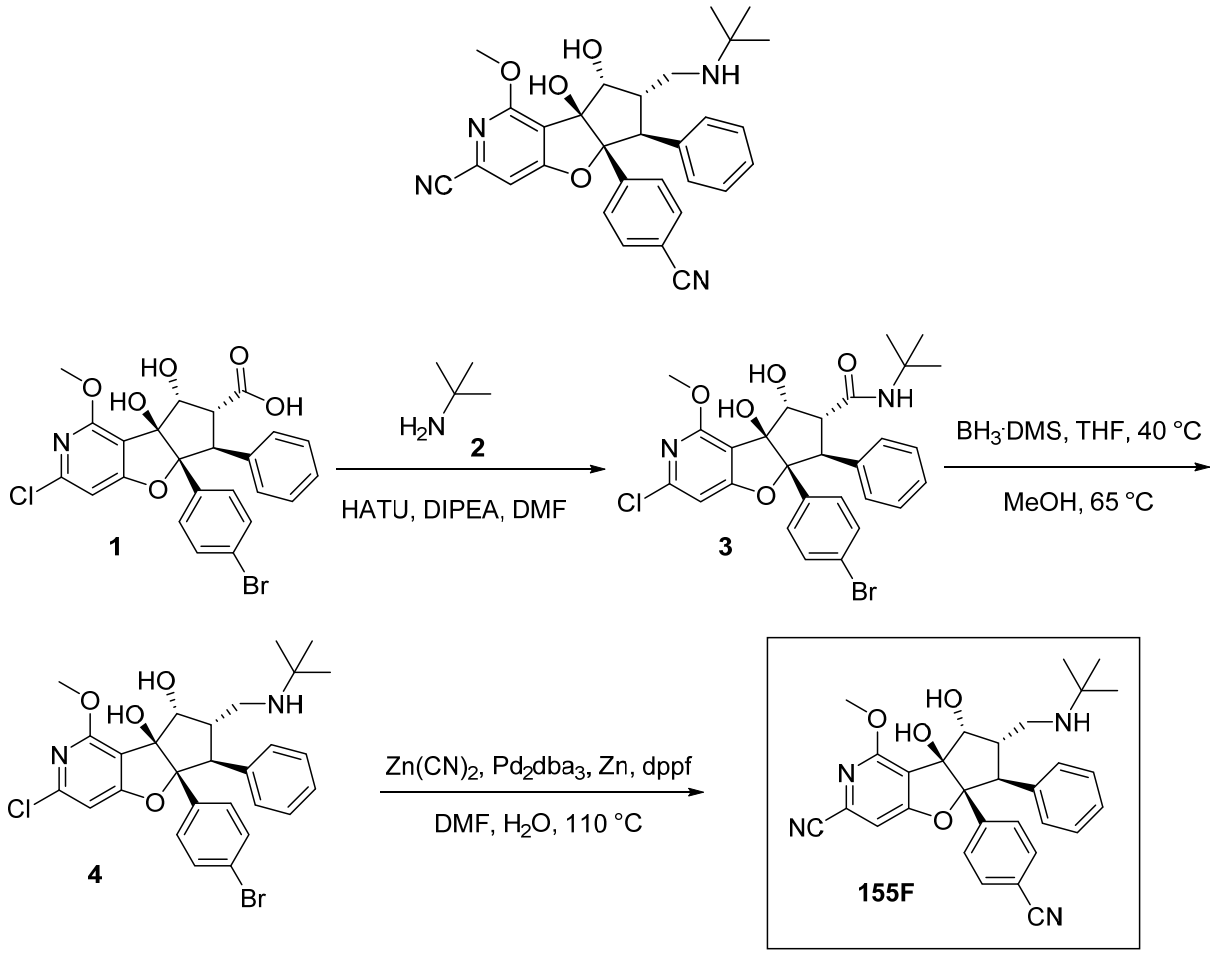
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 154F)

[0699] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (4, 35.6 mg, 0.057 mmol), cianuro de zinc (40.3 mg, 0.343 mmol), polvo de zinc (3.7 mg, 0.057 mmol), Pd2dba3 (5.2 mg, 0.006 mmol), dppf (6.4 mg, 0.011 mmol), N,N-dimetilformamida (0.30 mL) y agua (0.03 mL) se combinaron en un vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 15-42% en agua con TFA al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en

una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante unos pocos segundos, y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 154F) como un sólido blanco. Rendimiento: 21.9 mg, 68%; MS (ESI) m/z 559.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97 (m , 3H), 5.86 (s, 1H), 5.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.96 (q, J = 11.4 Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.15 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H).

Ejemplo 155

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 155F)



Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (3)

[0700] HATU (46.4 mg, 0.122 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 61.9 mg, 0.116 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos, se añadió N,N-

diisopropiletilamina (0.030 mL, 0.174 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2-metilpropan-2-amina (2, 0.24 mL, 2.32 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-60%/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 61.7 mg, 90%; MS (ESI) m/z 587.3, 589.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((terc-butilamino)metil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0701] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.049 mL, 0.512 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N-(terc-butilo)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (3, 30.1 mg, 0.051 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo un

condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (1 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 9.5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((terc-butilo)butilamino)metil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.7 mg, 81%; MS (ESI) m/z 573.2, 575.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino)metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 155F)

[0702] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((terc-butilamino)metil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-

tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4, 20.8 mg, 0.036 mmol), cianuro de zinc (25.5 mg, 0.217 mmol), polvo de zinc (2.4 mg, 0.036 mmol), Pd2dba3 (3.3 mg, 0.004 mmol), dppf (4.0 mg, 0.007 mmol), N,N-dimetilformamida (0.30 mL) y agua (0.03 mL) se combinaron en un 1 vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (15-43% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante unos segundos, y se liofilizó a sequedad para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((terc-butilamino) metil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 155F) como un sólido blanco. Rendimiento: 12.6 mg, 68%; MS (ESI) m/z 511.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

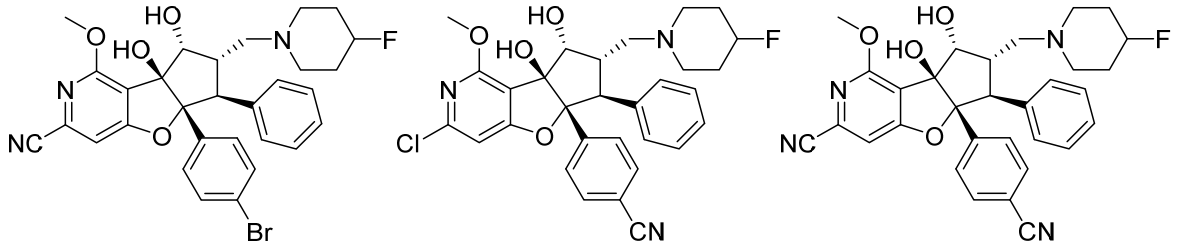
d6) δ 7.56 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.55 (d, J = 4.3.Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).

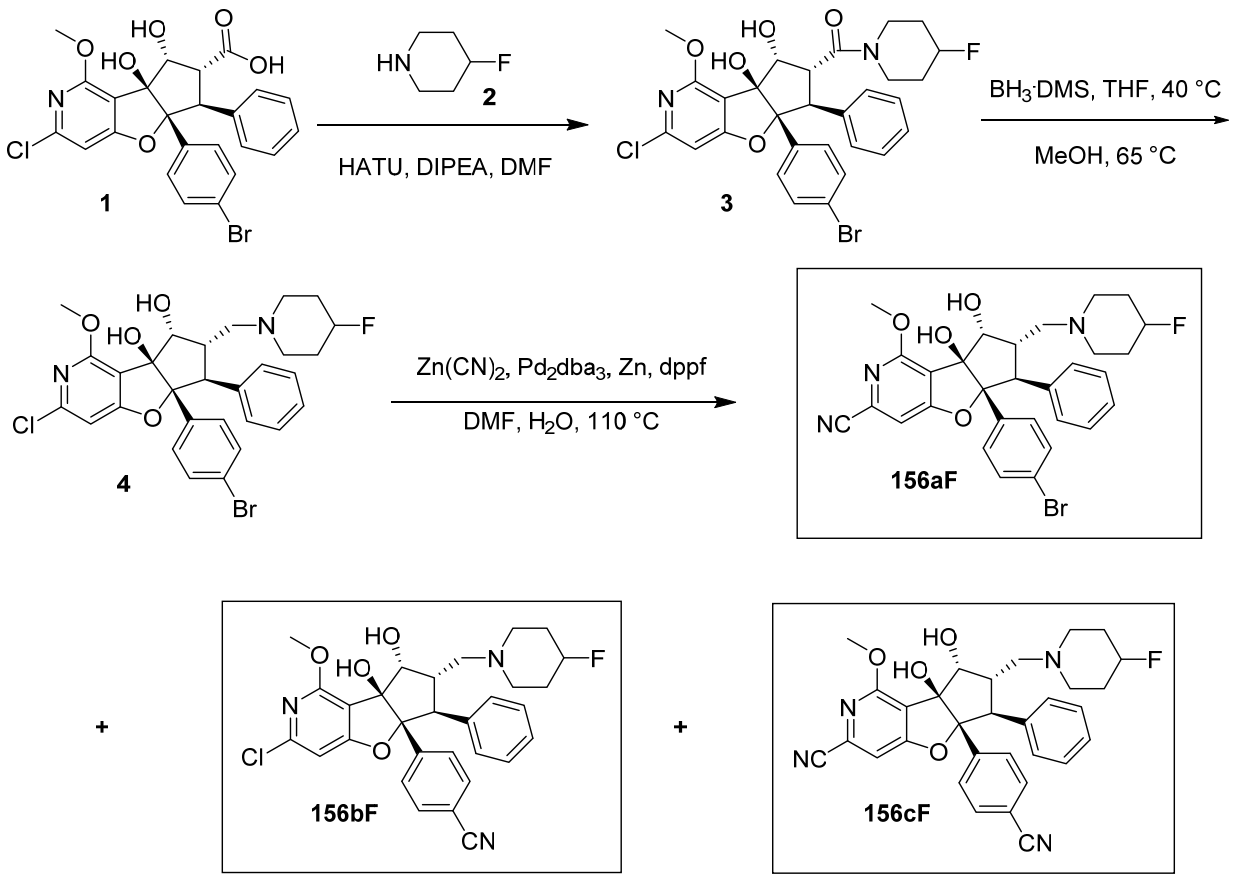
Ejemplo 156

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 156bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156cF)





Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (3)

[0703] Se añadió HATU (75.2 mg, 0.198 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (1, 100.4 mg, 0.188 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.082 mL, 0.471 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón

durante 20 minutos. Se añadió clorhidrato de 4-fluoropiperidina (2, 52.6 mg, 0.377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos) para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4-fluoropiperidin-1-il)metanona (3) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 107.6 mg, 92%; MS (ESI) m/z 617.3, 619.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0704] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.165 mL, 1.74 mmol) a una solución agitada de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4-fluoropiperidina-1)-il)metanona (3, 107.6 mg, 0.174 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó

a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 11.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (2 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 3 h 45 min. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 102.4 mg, 97%; MS (ESI) m/z 603.4, 605.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-

tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 156bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156cF)

[0705] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (4, 25.1 mg, 0.042 mmol), cianuro de zinc (24.4 mg, 0.208 mmol), polvo de zinc (0.3 mg, 0.004 mmol, Pd2dba3 (3.8 mg, 0.004 mmol), dppf (4.6 mg, 0.008 mmol), N,N-dimetilformamida (0.60 mL) y agua (0.06 mL) se combinaron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas argón durante 2 min. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 22 min. la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-44% de acetonitrilo en agua con TFA al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata XC de Phenomenex. lavado secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador

rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante algunos segundos y se liofilizó a sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156aF): Rendimiento: 2.6 mg, 11%; MS (ESI) m/z 594.2, 596.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 4H) 7.04-6.96 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.76-4.58 (m, 1H), 4.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 12.7, 10.2 Hz, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.99-1.60 (m, 4H).

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 156bF): Rendimiento: 5.7 mg, 25%; MS (ESI) m/z 550.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.67 (ddt, J = 49.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.81-2.70 (m,

1H), 2.59 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.98-1.62 (m, 4 H).

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 156cF): Rendimiento: 5.6 mg, 25%; MS (ESI) m/z 541.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.76-4.58 (m, 1H), 4.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.98-1.65 (m, 4 H).

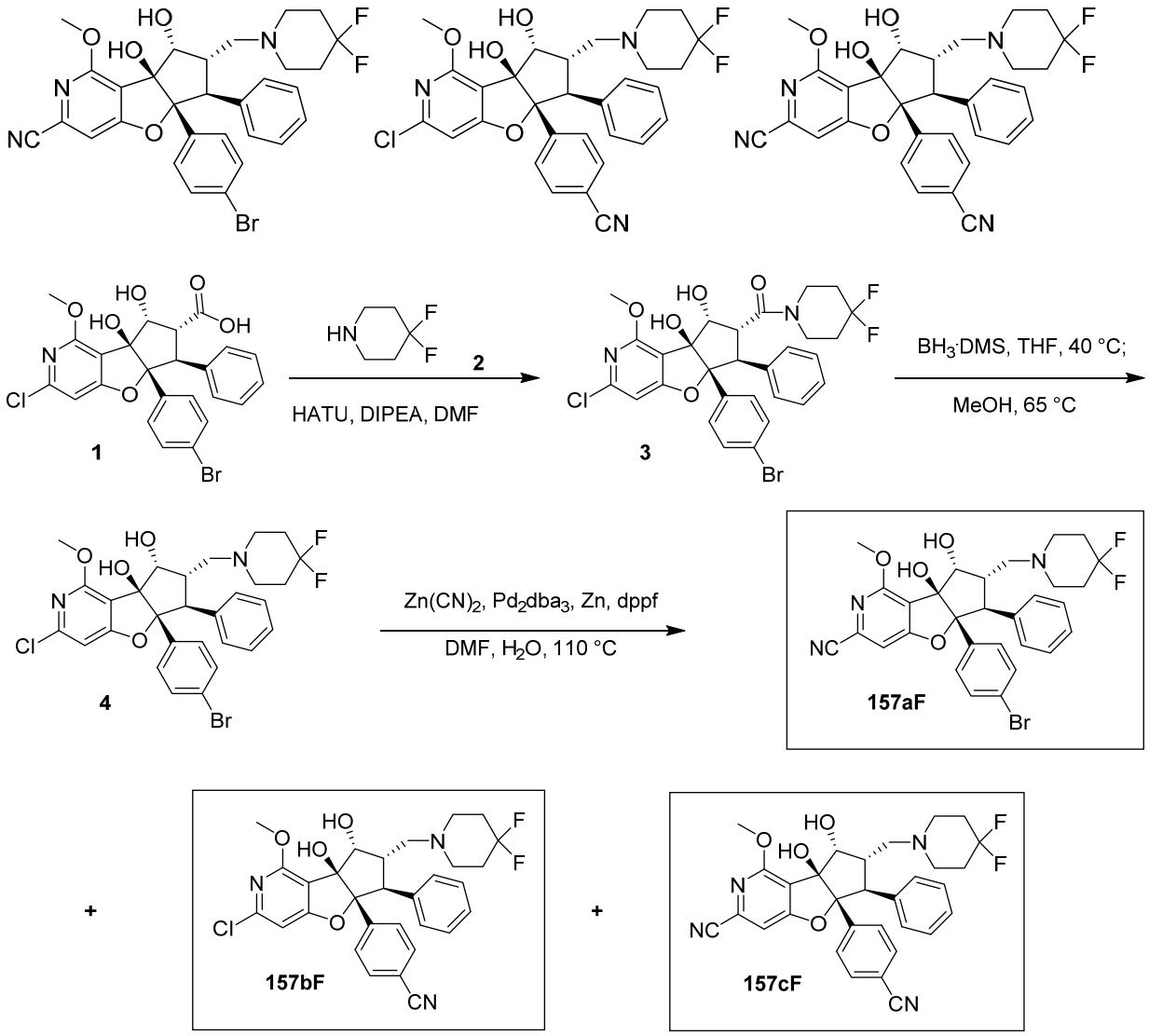
Ejemplo 157

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-

fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF)



Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (3)

[0706] Se añadió HATU (74.9 mg, 0.197 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-

6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 99.9 mg, 0.188 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.049 mL, 0.281 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 4,4-difluoropiperidina (2, 45.4 mg, 0.375 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó una vez con agua, dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-80% EtOAc/hexanos) para proporcionar ((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il) (4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 113.7 mg, 95%; MS (ESI) m/z 635.3, 637.2[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0707] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.254 mL, 2.68 mmol) a una solución agitada de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-

1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(4,4-difluoropiperidina)-1-il) metanona (3, 113.7 mg, 0.179 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (2 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 2.5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 102.6 mg, 92%; MS (ESI) m/z 621.2, 623.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-

fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF)

[0708] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (4, 39.9 mg, 0.064 mmol), cianuro de zinc (37.7 mg, 0.331 mmol), polvo de zinc (0.4 mg, 0.006 mmol), Pd2dba3 (5.9 mg, 0.006 mmol), dppf (7.1 mg, 0.013 mmol), N,N-dimetilformamida (0.90 mL) y agua (0.09 mL) se combinaron en un vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (15-46% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones

que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante algunos segundos y se liofilizó a sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157aF): Rendimiento: 3.2 mg, 8%; MS (ESI) m/z 612.2, 614.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 4H) 7.04-6.96 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.10 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H).

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 157bF): Rendimiento: 8.2 mg, 23%; MS (ESI) m/z 568.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.02-6.96 (m,

3H), 6.90 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H).

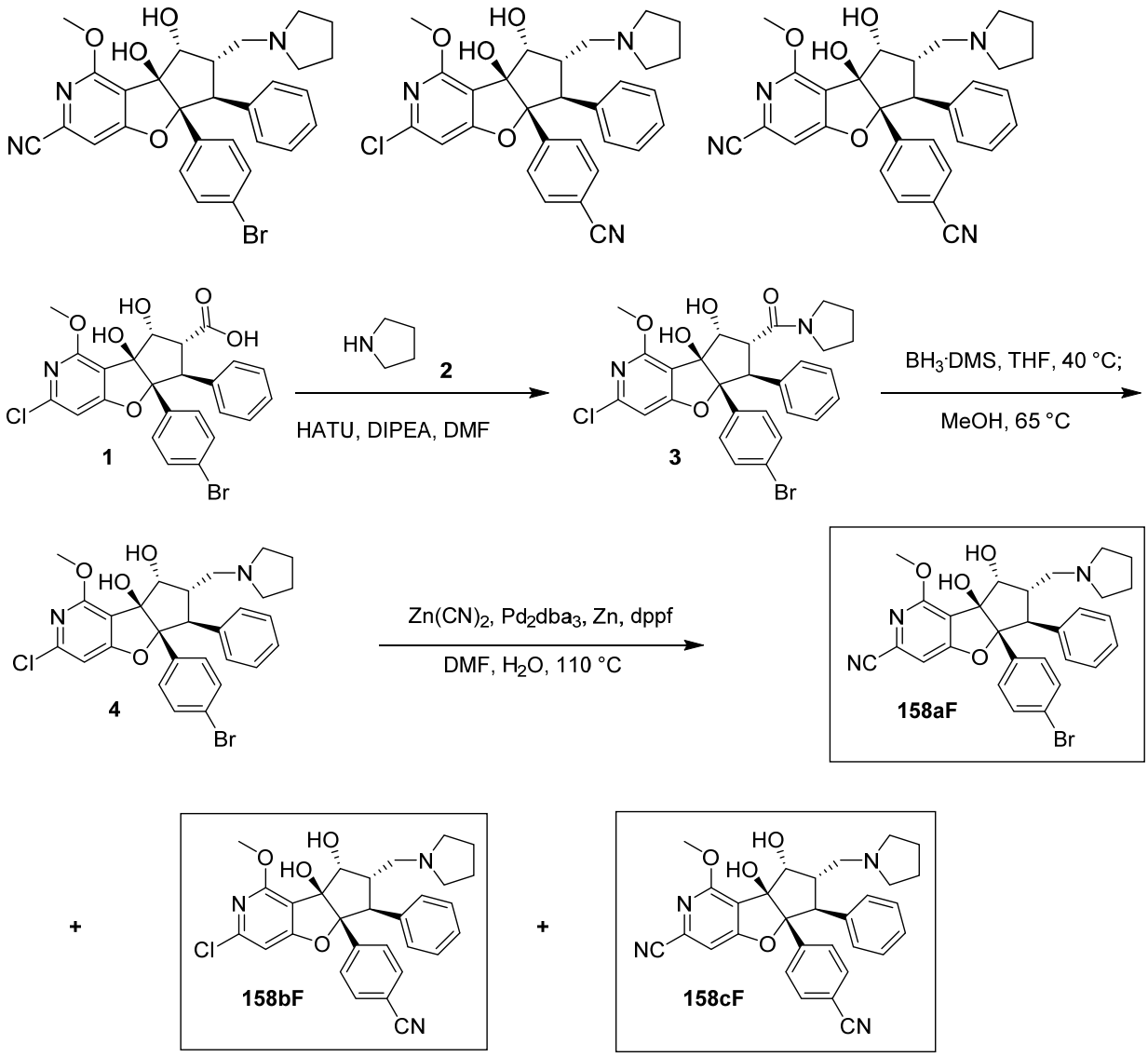
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 157cF): Rendimiento: 6.7 mg, 19%; MS (ESI) m/z 559.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.6 Hz, 1H, 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H).

Ejemplo 158

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF)



Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona (3)

[0709] Se añadió H ATU (75.2 mg, 0.198 mmol) a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 100.4 mg, 0.188 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.082 mL, 0.471 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió pirrolidina (2, 26.8 mg, 0.377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 25 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos) para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona (3) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 110 mg, 99.9%; MS (ESI) m/z 585.2, 587.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0710] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.178 mL, 1.88 mmol) a una solución agitada de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il))metanona (3, 110 mg, 0.188 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 8 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (2 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 34 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 92.9 mg, 87%; MS (ESI) m/z 571.4, 573.1.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF)

[0711]Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (4, 39.5 mg, 0.069 mmol), cianuro de zinc (40.6 mg, 0.345 mmol), polvo de zinc (0.5 mg, 0.007 mmol), Pd2dba3 (6.3 mg, 0.007 mmol), dppf (7.7 mg, 0.014 mmol), N,N-dimetilformamida (0.90 mL) y agua (0.09 mL) se combinaron en un vial dracma con una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2 minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 22 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se

purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 15-42% en agua con TFA al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante algunos segundos y se liofilizó a sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158aF): Rendimiento: 4.7 mg, 12%; MS (ESI) m/z 562.2, 564.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 4H) 7.04-6.95 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.15 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 1.71-1.66 (m, 4H).

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 158bF): Rendimiento: 8.9 mg, 25%; MS (ESI) m/z 518.3$[M+1]^+$; ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53-7.49 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.48 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.80 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.73-1.67 (m, 4H).

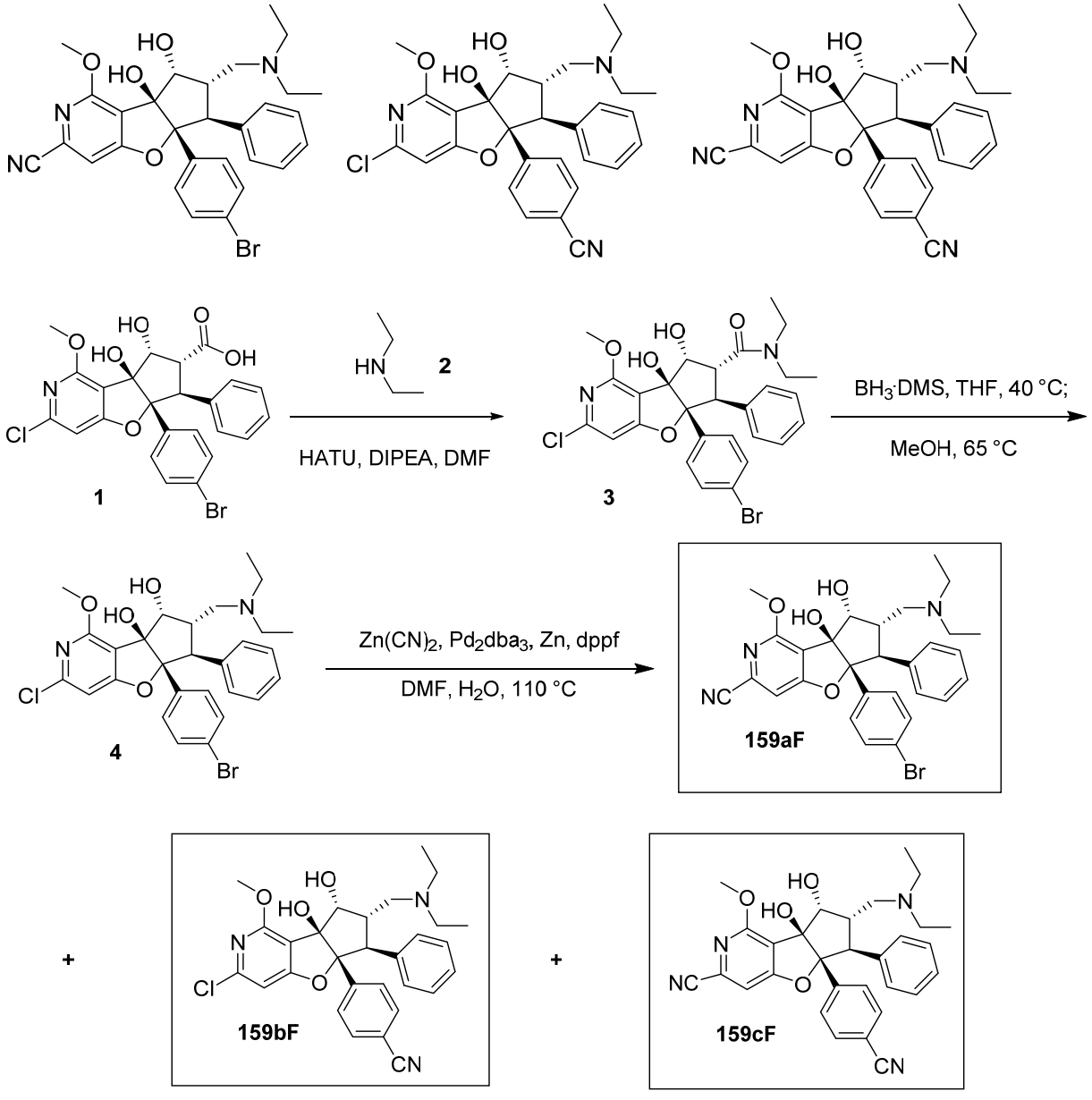
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 158cF): Rendimiento: 4.1 mg, 12%; MS (ESI) m/z 509.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 4.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.74-1.67 (m, 4H).

Ejemplo 159

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF)



Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (3)

[0712] HATU (75.4 mg, 0.198 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (1, 100.6 mg, 0.189 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.082 mL, 0.472 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió dietilamina (2, 0.039 mL, 0.378 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añadió más dietilamina (2, 0.50 mL, 4.83 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (3) como un sólido de espuma blanca. Rendimiento: 90.1 mg, 81%; MS (ESI) m/z 587.4, 589.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4)

[0713] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.145 mL, 1.53 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (3, 90.1 mg, 0.153 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente bajo un condensador de reflujo bajo argón. Se observó algo de burbujeo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 8 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol húmedo (2 mL) gota a gota lentamente. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C bajo un condensador de reflujo bajo argón durante 11.5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol, y luego una mezcla de hidróxido de amonio al 5% en diclorometano/metanol. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotativo y se secó a alto vacío a 40 °C para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-

8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 72.3 mg, 82%; MS (ESI) m/z 573.2, 575.2[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF)

[0714] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (4, 39.9 mg, 0.070 mmol), cianuro de zinc (40.8 mg, 0.348 mmol), polvo de zinc (0.5 mg, 0.007 mmol), Pd2dba3 (6.4 mg, 0.007 mmol), dppf (7.7 mg, 0.014 mmol), N,N-dimetilformamida (0.90 mL) y agua (0.09 mL) se combinaron en un vial de dracma con una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con argón gaseoso durante 2

minutos. La mezcla de reacción se selló, se agitó y se calentó a 110 °C con un calentador de bloque durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (15-43% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en una columna de intercambio iónico Strata X-C de Phenomenex. La columna se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo, metanol y luego hidróxido de amonio al 5% en metanol/diclorometano. El eluyente que contiene el producto deseado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recolectó en acetonitrilo/agua, se sonicó durante algunos segundos y se liofilizó a sequedad para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159aF): Rendimiento: 5.2 mg, 13%; MS (ESI) m/z 564.2, 566.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 4H) 7.04-6.96 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 4.48 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.22 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

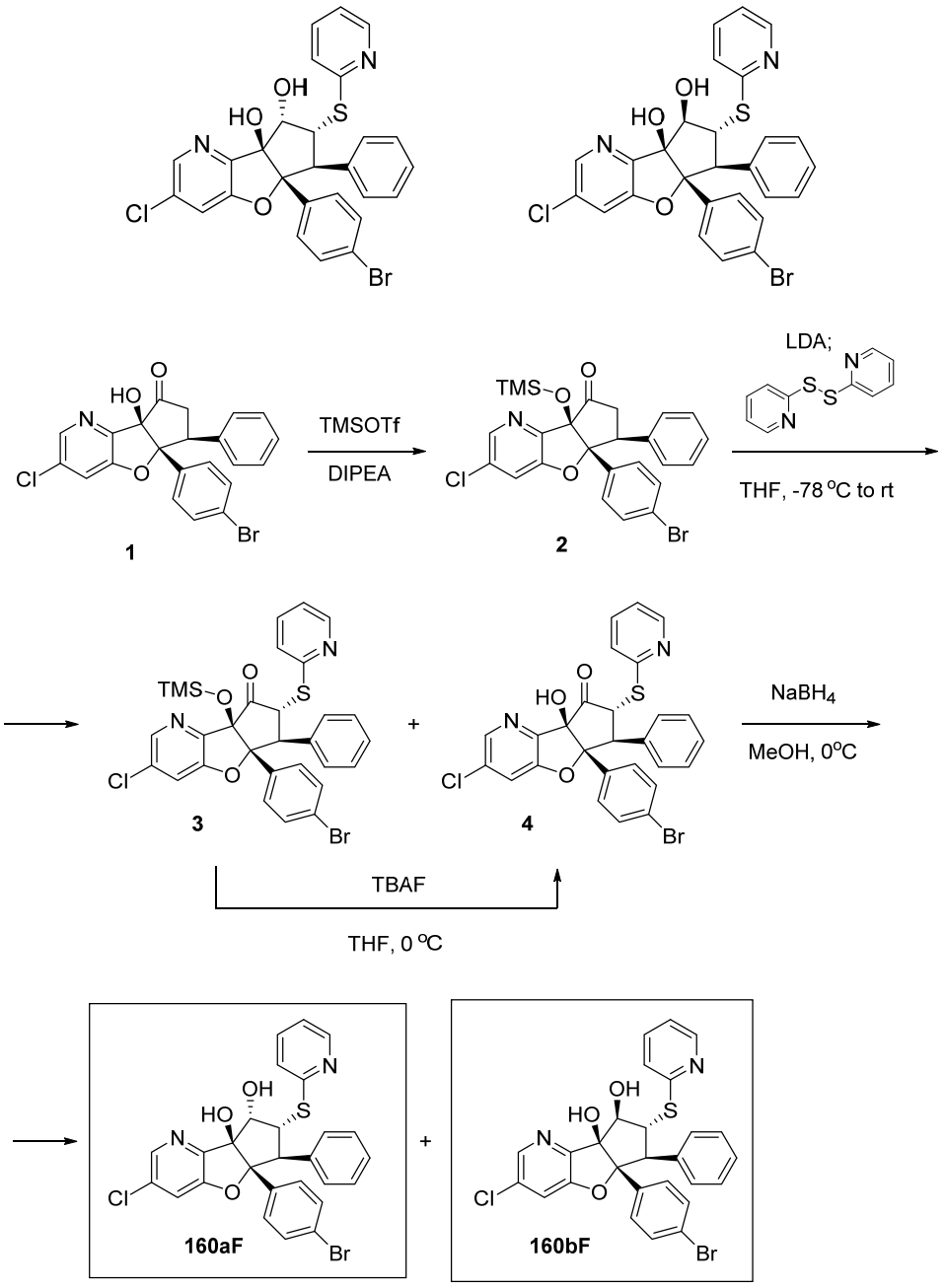
Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 159bF): Rendimiento: 9.4 mg, 26%; MS (ESI) m/z 520.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54-7.49 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.45 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 6H). Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 159cF): Rendimiento: 5.9 mg, 17%; MS (ESI) m/z 511.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 4.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

Ejemplo 160

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160aF)

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160bF)



Síntesis de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2)

[0715] En un matraz secado a la llama, rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 300 mg, 0.657

mmol) se disolvió en diclorometano (4,4 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropiletilamina (0.24 mL, 1.4 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (0.15 mL, 0.83 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 20 min se observó la conversión completa. Se añadió agua, las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron luego (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-20% acetato de etilo/hexano) para dar rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 292 mg, 84%; MS (ESI) m/z 527.9$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona(3) y rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4)

[0716] En un matraz secado a la llama, se disolvió N,N-diisopropilamina (0.06 mL, 0.4 mmol) en THF (2.5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de n-butil-litio (2.5 M en hexano, 0.15 mL, 0.38 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se enfrió a -78 °C. Luego rac-(5aR,6S,8aR)-5a-

(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2, 188 mg, 0.355 mmol) en 1.5 mL de THF y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1.5 h. Se añadió una solución de 2-(2-piridildisulfanil)piridina (102 mg, 0.462 mmol) en 1 mL de THF, y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Luego la reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.). La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-40% acetato de etilo/hexano) para dar rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridina)-2-iltio)-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3). Rendimiento: (87 mg, 0.14 mmol, 39%); MS (ESI) m/z 637.0$[M+1]^+$, y rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4) Rendimiento: 46 mg (0.081 mmol), 23%; MS (ESI) m/z 565.0$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4) mediante desililación de (3)

[0717] El material de partida rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-8a-((trimetilsilil)oxi)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (3, 79.3 mg, 0.124 mmol) se disolvió en THF (2.5 mL), se enfrió a 0 °C y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 0.14 mL, 0.14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la TLC observó la conversión completa y limpia. La reacción se inactivó (NH_4Cl (ac.) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se combinó con el producto crudo de una reacción conducida análogamente con 5.3 mg (0.0083 mmol) de material de partida para fines de purificación. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% acetato de etilo/hexano) para dar rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 74.2 mg (0.131 mmol, 99%); MS (ESI) m/z 565$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160aF) y rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-

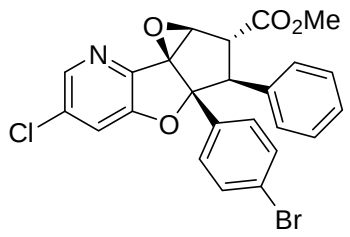
(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160bF)

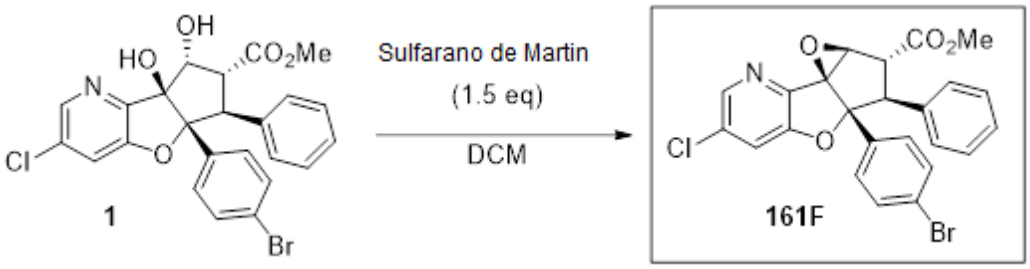
[0718] El material de partida rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (4.33 mg, 0.058 mmol) se disolvió en metanol (1 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió $NaBH_4$ (22 mg, 0.58 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 10 min se observó la conversión completa; LCMS mostró una conversión bastante limpia a una mezcla de alcoholes diastereoméricos 5:6 (relación 5:6 aproximadamente 1:9). La mezcla se sometió directamente a cromatografía en columna (SiO_2, 0-40% acetato de etilo/hexano) para dar 12.3 mg de *syn*-diol ligeramente impuro (Cpd. N° 160bF) y 3 mg de anti-diol ligeramente impuro (Cpd. N° 160aF). El *syn*-diol (Cpd. N° 160bF) se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) y finalmente TLC preparativa para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS) puro-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160bF) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.1 mg; MS (ESI) m/z 567.0$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H),

7.04-6.97 (m, 4H) 6.82-6.77 (m, 2H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 6.8, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 14.2 Hz, 1H). El anti-diol (Cpd. N° 160aF) se repurificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano/MeOH= 19/1) para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil) puro-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 160aF) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 mg; MS (ESI) m/z 567.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.61 (bd, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 7.9, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.18 (bdd, J = 7.9 Hz, 5.1Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 5.9, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H).

Ejemplo 161

Rac-metilo (1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno[2”,3”:1’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-2-carboxilato (Cpd. N° 161F)





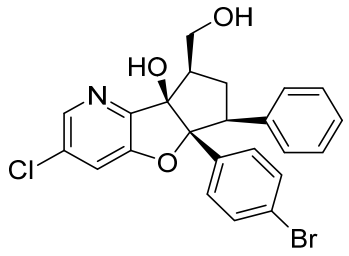
Síntesis de rac-metilo (1aS, 2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno [2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2-carboxilato (Cpd. N° 161F)

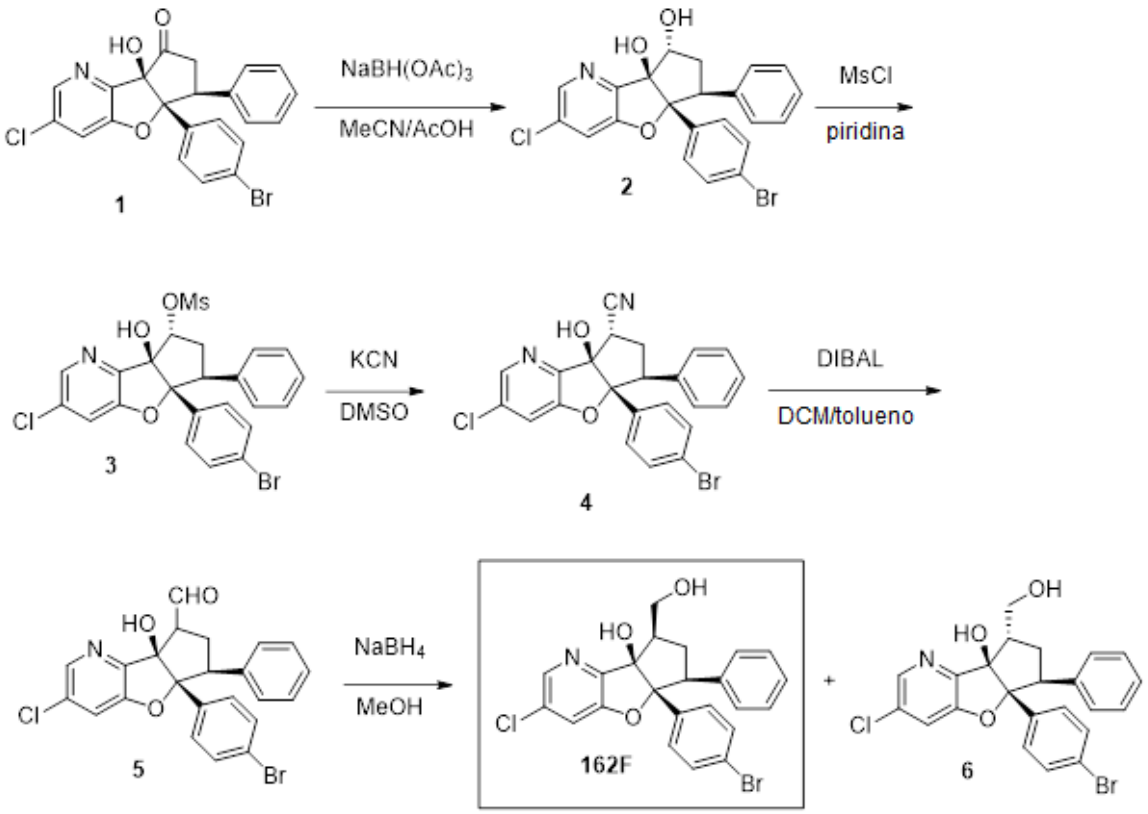
[0719] Rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 42 mg, 0.081 mmol) se disolvió en diclorometano (0.6 mL) en atmósfera de argón. Se añadió sulfarano de Martin (82 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se volvió roja oscura. Después de 6 h, la reacción se inactivó con NH4Cl (ac.). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna repetida (SiO_2, 0-30% acetato de etilo/hexano, luego 0-20% acetato de etilo/hexano) para dar rac-metilo (1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-bromofenil))-6-cloro-3-fenil-1a,2,3,3a-tetrahidro-oxireno [2",3":1',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[3,2-b]piridin-2-carboxilato (Cpd. N° 161F) como un sólido naranja claro.

Rendimiento: 29.6 mg (0.0594 mmol), 73%; MS (ESI) m/z 498.0[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.91 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 11.8, 0.6 Hz, 1H).

Ejemplo 162

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 162F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2)

[0720] El material de partida rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7-dihidrociclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-ona (1, 209 mg, 0.458 mmol) se disolvió en ácido acético (2 mL) y MeCN (2 mL), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.97 g, 4.6 mmol). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió agua cuidadosamente. La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se

filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-30% de acetato de etilo/hexano) para dar rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2). Rendimiento: 196 mg (0.427 mmol), 93%; MS (ESI) m/z 458.1$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (3)

[0721] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (2, 196 mg, 0.427 mmol) en piridina (4.5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.04 mL, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% acetato de etilo/hexano) para dar rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 185 mg (0.345 mmol), 81%; MS (ESI) m/z 535.9$[M+1]^+$.

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

[0722] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il-metanosulfonato (3, 185 mg, 0.345 mmol) en DMSO (3.5 mL) se añadió cianuro de potasio (45 mg, 0.69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Después de 1.5 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-45% acetato de etilo/hexano) para dar rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (4) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 149 mg (0.319 mmol), 92%; MS (ESI) m/z 467.1$[M+1]^+$.

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

[0723] El material de partida rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (4, 20 mg, 0.043 mmol) se disolvió en diclorometano (0.4 mL) y se

enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL (1 mL en tolueno) (0.1 mL, 0.1 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C. Después de 2.5 h, se añadió otros 0.05 mL de solución DIBAL (1 M en tolueno, 0.05 mmol). Después de otros 30 minutos, la mezcla se dejó calentar a -20 °C en 1 h. Luego se añadió MeOH (0.1 mL), seguido de aprox. 2 mL de solución acuosa de sal de Rochelle. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo, que contenía una mezcla diastereomérica de los C1-aldehídos (5), se usó directamente en la siguiente etapa.

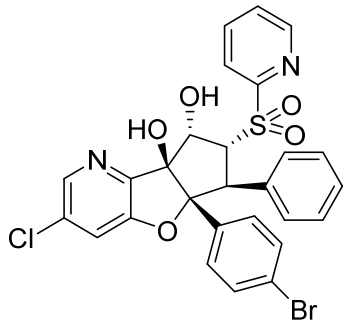
Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 162F)

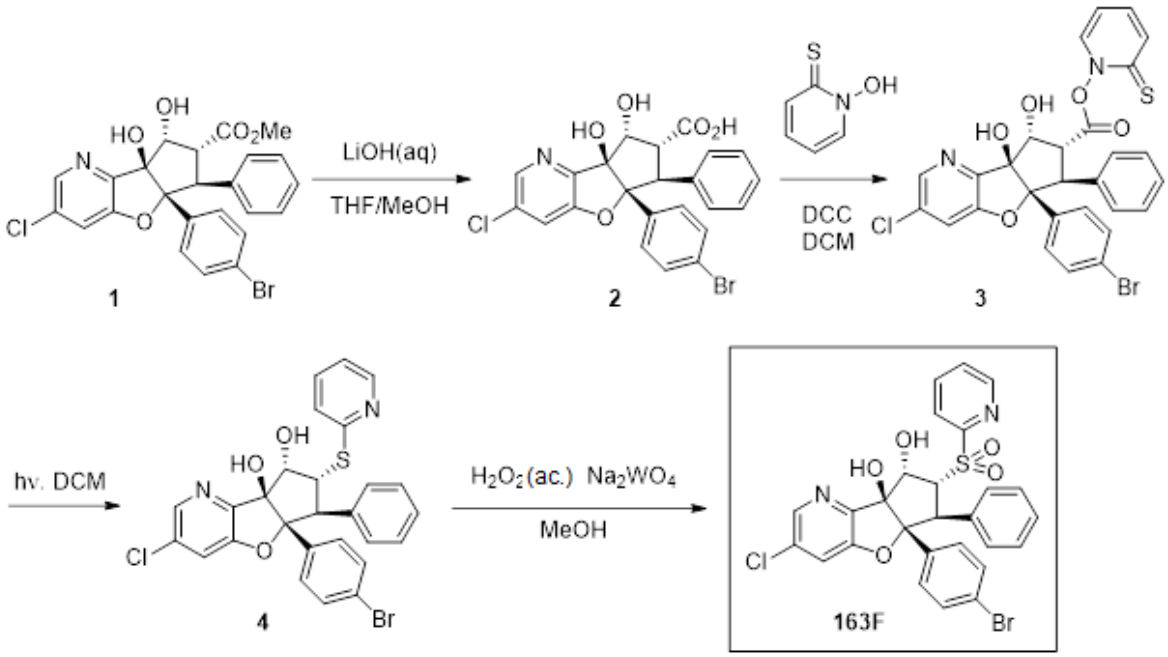
[0724] El producto crudo Rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído (5) de la etapa previa se disolvió en metanol (1 mL) bajo argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (16 mg, 0.42 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, luego a temperatura ambiente. Después de un tiempo total de reacción de 45 minutos, la reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y

se concentraron. La purificación por TLC preparativa (SiO_2, EtOAC/Hexano = 1/1) durante 2 etapas para proporcionar alcohol primario de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (N° de Cpd 162F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 mg (0.0028 mmol), 6%; MS (ESI) m/z 472.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.35 (ddd, J = 13, 13, 13 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 13, 6.5, 6.5 Hz, 1H).

Ejemplo 163

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 163F)





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

[0725] A rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato, (1, 400 mg, 0.774 mmol) en metanol (3 mL) y THF (3 mL) a temperatura ambiente se añadió LiOH (acuoso) (2 M, 6 mL, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 1.5 h adicionales, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (acuoso) (6.5 mL) y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces (EtOAc), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido crudo

de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxílico (2). Rendimiento: 416 mg; MS (ESI) m/z 502.0$[M+1]^+$. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Síntesis de rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxilato (3)

[0726] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (2, 416 mg del producto crudo obtenido en la etapa anterior) y 1-hidroxipiridina-2-tiona (112 mg, 0.881 mmol) en diclorometano (7.5 mL) en un vial protegido de la luz se añadió DCC (176 mg, 0.851 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 17.5 h, la mezcla se concentró y el residuo se recolectó en MeCN y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% de acetato de etilo/hexano, la columna se cubrió con papel de aluminio) produjo 464 mg (0.758 mmol, 98% en 2 etapas) de rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3) como un sólido amarillo/verde; MS (ESI) m/z 611[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (4)

[0727] Rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3, 56 mg, 0.092 mmol) se suspendió en diclorometano (2.5 mL) en un vial MW de 5 mL bajo argón. El vial se selló y la mezcla se agitó y se irradió (lámpara HDX XG-1026, lámpara halógena de 250 W, 1H). Después de 20 min, se observó la conversión completa por LCMS. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% de acetato de etilo/hexano) para producir 42.3 mg (0.0745 mmol, 81%) de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (4) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 566.9[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 163F)

[0728] Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-

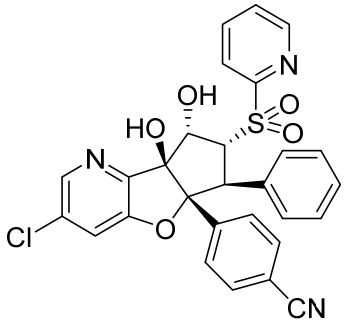
ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (4, 42.3 mg, 0.0745 mmol) se disolvió en metanol (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0.07 mL, 0.7 mmol), seguido de dihidrato de tungstato de sodio (12.3 mg, 0.0373 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 25 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% de acetato de etilo/diclorometano) produjo un producto contaminado con el producto intermedio sulfóxido (inseparable). El material fue re-sometido a las mismas condiciones de reacción. Después de 9 h, se añadió 1 mL de N,N-dimetilformamida para mejorar la solubilidad. Después de otras 1.5 h, se añadió otros 0.07 mL de peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0.7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. A continuación, se añadió otros 0.07 mL de peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0.7 mmol). Después de un total de 2 días, la reacción se completó según se juzgó mediante LCMS. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-40% de acetato de etilo/diclorometano) produjo 18.4 mg (41%) de Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-

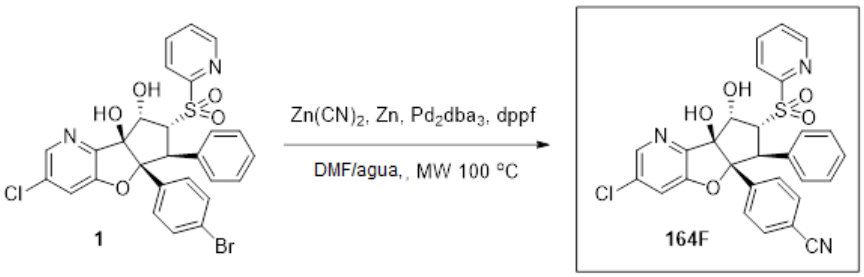
6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 163F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 598.9[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.80 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 7,7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.11 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.2, 4.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.7 Hz).

Ejemplo 164

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 164F)

Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 164F)





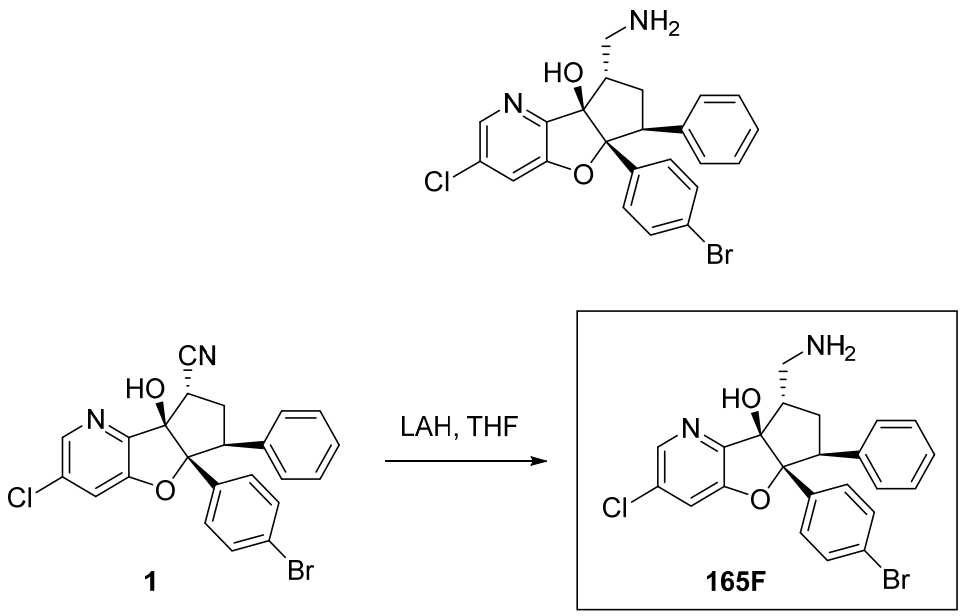
.

[0729] En un vial de microondas de 0.5-2 mL rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonilo)-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 50 mg, 0.083 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.8 mL) y agua (0.08 mL). Se añadió cianuro de zinc (33 mg, 0.28 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (14 mg, 0.025 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (11 mg, 0.012 mmol), y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 1 h 15 min en total. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Luego, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se

concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% de acetato de etilo/diclorometano) produjo 16.3 mg de rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 164) que contiene trazas de SM. Este material se volvió a purificar por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 10 mg (0.018 mmol, 22%) de puro rac-4 ((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-ilsulfonil)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 164F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 546.2$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.80 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.8, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.59 (b, 1H), 6.14 (b, 1H), 5.33 (dd, J = 13.8, 4.3, 1H), 4.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H).

Ejemplo 165

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetra-hidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 165)



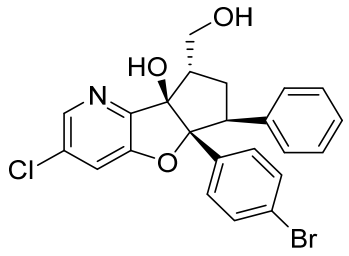
Síntesis de rac-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetra-hidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 165F)

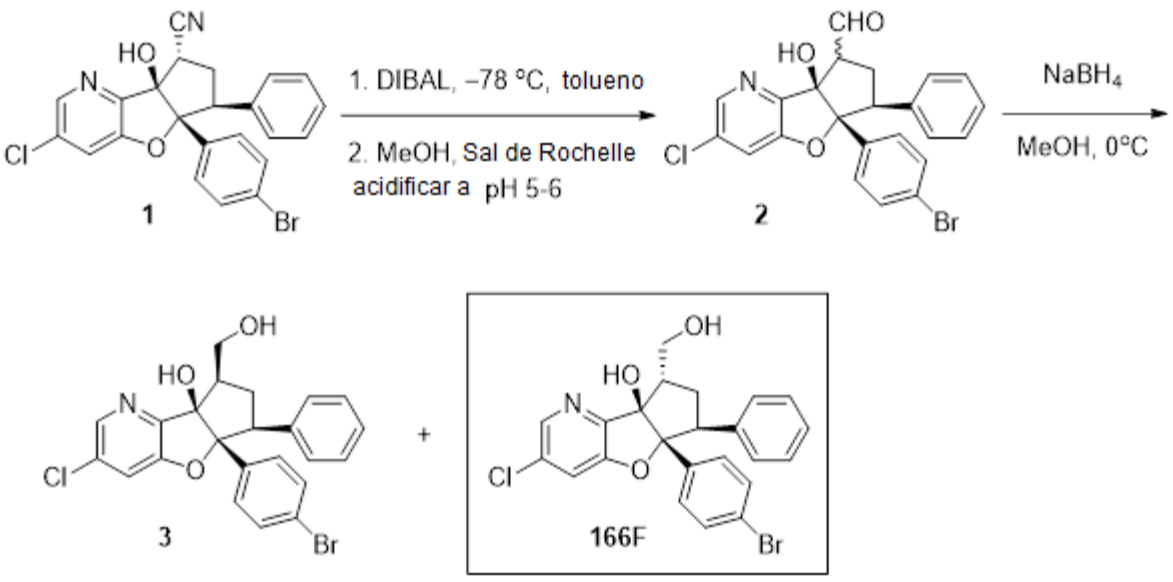
[0730] A una solución de rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (1, 20 mg, 0.043 mmol) en THF (0.5 mL) a 0 °C se añadió LAH (3.4 mg, 0.090 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió 0.02 mL de agua a 0 °C, seguido de 0.02 mL de NaOH al 12.5% (acuoso) y aprox. 60 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite (se lavó con diclorometano) y se concentró. El producto crudo (aproximadamente 19 mg, espuma amarilla) se purificó mediante HPLC repetida (C18, MeCN/H_2O +

TFA al 0.1%) para producir 5.3 mg (0.0091 mmol, 21%) de la sal de TFA de rac-(5aR,6S),8S, 8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetra-hidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 165F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 470.9[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (b, 3H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz , 2H), 7.16-7.08 (m, 5H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.74 (dd, J = 9.9, 8.5 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 14.0, 9.9, 9.9 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 14.0, 8.5, 6.2, 1H) .

Ejemplo 166

Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 166F)





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

[0731] El material de partida rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (1, 84 mg, 0.18 mmol) se disolvió en diclorometano (1.8 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL (solución 1.0 M en tolueno, 0.39 mL, 0.39 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se calentó a 0 °C durante 30 minutos y se agitó durante otros 30 minutos. Luego se añadió ácido clorhídrico 2M acuoso (0.7 mL) gota a gota, y la mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de sal de Rochelle y diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 min. Luego la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo (mezcla de epímeros) de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-carbaldehído (2) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 166F)

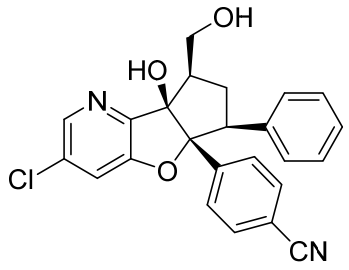
[0732] El material de partida rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbaldehído (2) (producto crudo de la etapa anterior) se disolvió en metanol (1.8 mL) bajo argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (34 mg, 0.90 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, luego a temperatura ambiente durante 5 minutos. La conversión completa se observó por TLC (hexano/EtOAc= 1/1). La reacción se inactivó a 0 °C (agua), y la mezcla se extrajo (3x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de acetato de etilo/diclorometano) produjo 14.6 mg (aproximadamente 0.03 mmol, aproximadamente 17%) de producto ligeramente impuro, que se repurificó por HPLC (C18, MeCN/agua + TFA al 0.1%).) y

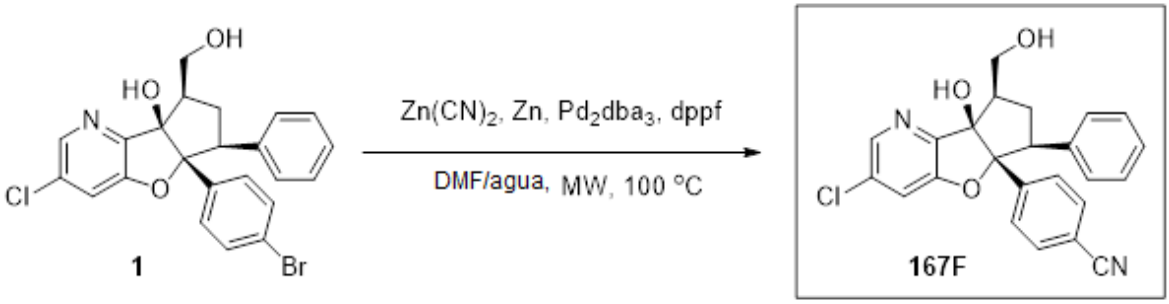
finalmente TLC preparativa (SiO_2, EtOAc/Hexano = 1/1) para dar 3.7 mg (0.0078 mmol) de rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 166F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 472.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 10.8, 5.9, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 13.5, 7.6, 3.6 Hz, 1H).

Ejemplo 167

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 167F)

Síntesis de rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 167F)



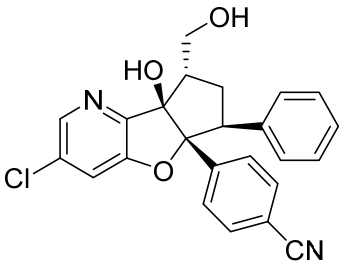


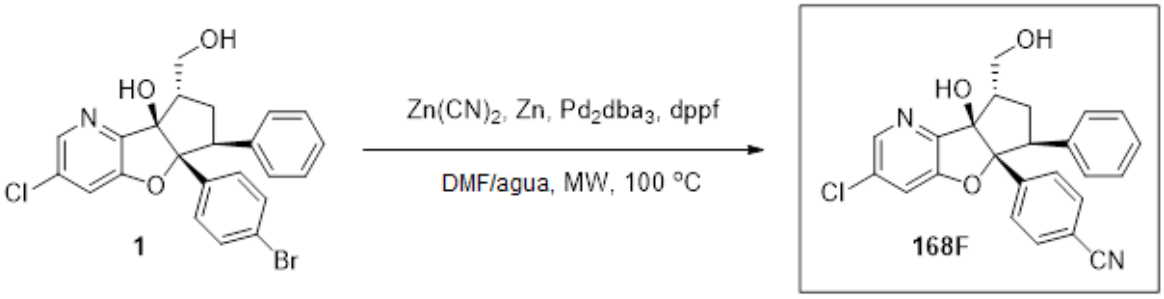
[0733] En un vial de microondas de 0.5-2 mL rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 12.7 mg, 0.0269 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y agua (0.05 mL). Se añadió cianuro de zinc (11 mg, 0.094 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (4.6 mg, 0.0083 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3.5 mg, 0.0039 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 1 h 10 min. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% acetato de etilo/hexano) produjo 3.8 mg (0.0091 mmol, 34%) de rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 167F) como un sólido blanco; MS (ESI)

m/z 419.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 6.1, 4.8 Hz, 1H), 4.06 (ddd, J = 11.0, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 11.0, 7.8, 6.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.40 (b ddd, J = 13, 13, 13 Hz, 1H), 2.26 (b ddd, J = 13, 6.5, 6.5 Hz, 1H).

Ejemplo 168

Rac-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 168F)





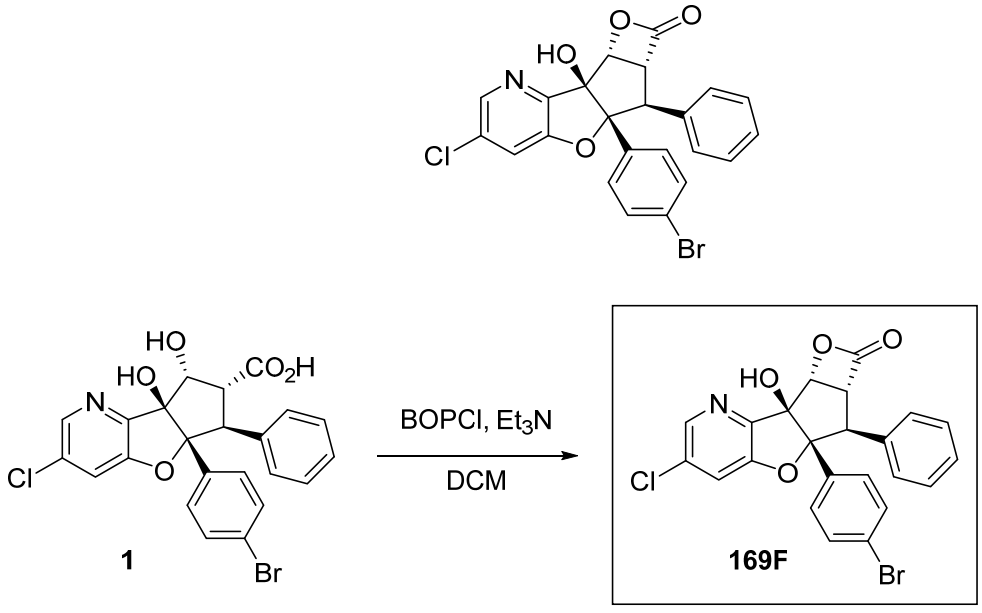
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 168F)

[0734] En un vial de microondas de 0.5-2 mL rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(hidroximetil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 12.4 mg, 0.0262 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y agua (0.05 mL). Se añadió cianuro de zinc (10.5 mg, 0.0894 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (4.5 mg, 0.0081 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3.5 mg, 0.0038 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 45 minutos en total. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Luego, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% de acetato de etilo/hexano) y TLC preparativa (SiO_2, EtOAC/Hexano= 2/1) produjo 3.8 mg (0.0091 mmol, 35%) de rac-4-((5aR,6S,8S, 8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(hidroximetil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 168F) como un sólido

blanco; MS (ESI) m/z 419.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.93 (ddd, J = 13.4, 7.7, 3.6 Hz, 1H).

Ejemplo 169

Rac-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-2(2aH)-ona (Cpd. N° 169F)



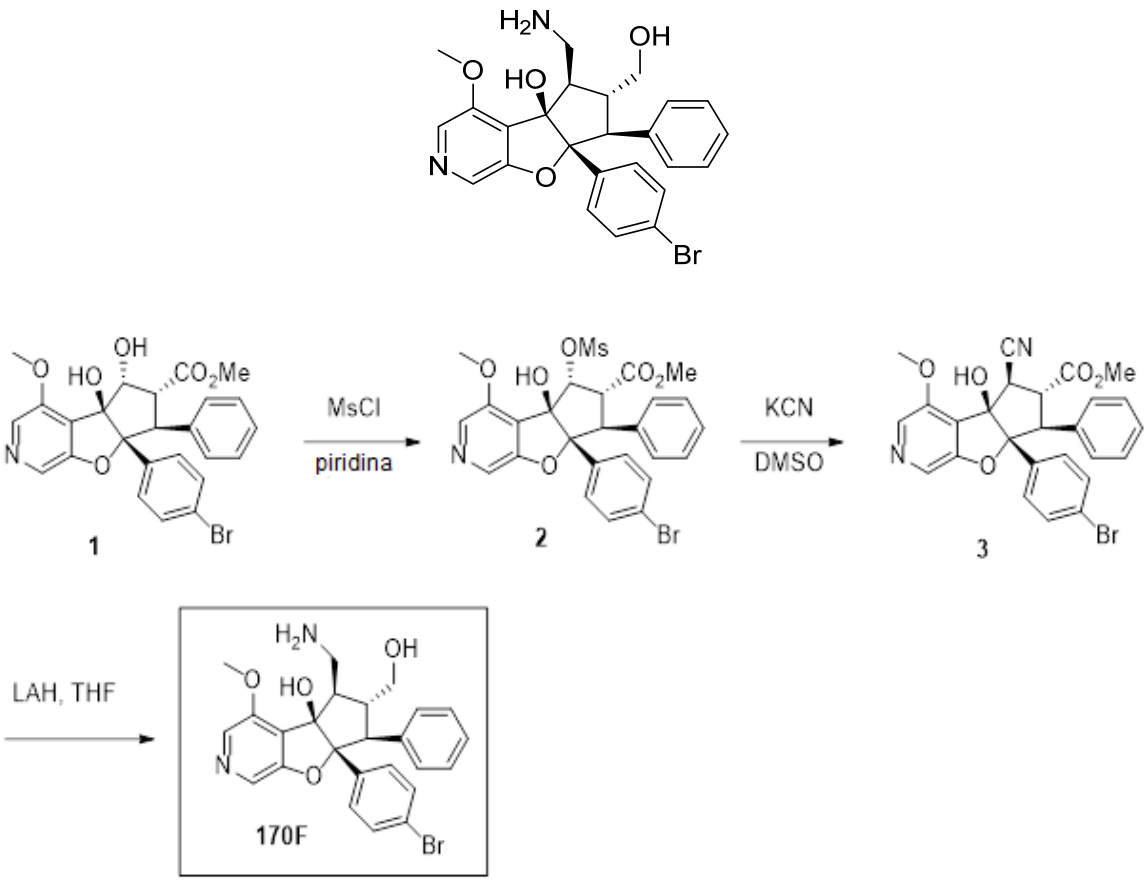
Síntesis de rac-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-

tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-2 (2aH)-ona (Cpd. N° 169F)

[0735] El material de partida ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (1, 106 mg, 0.211 mmol) se disolvió en diclorometano (3.8 mL) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (0.09 mL, 0.6 mmol) y 3-[cloro-(2-oxooxazolidin-3-il)fosforil]oxazolidin-2-ona (70 mg, 0.27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió 15 min de agua y salmuera, y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO^2, 0-30% de acetato de etilo/hexano) produjo 53.9 mg (0.111 mmol, 53%) de rac-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-bromofenil)-6.-cloro-8b-hidroxi-3-fenil-3,3a,8b,8c-tetrahidrooxeto[3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[3,2-b]piridin-2(2aH)-ona (Cpd. N° 169F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 484.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz , 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

Ejemplo 170

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 170F)



Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-((metilsulfonil)oxi)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (2)

[0736] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-

tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (1, 800 mg, 1.56 mmol) en piridina (15 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.14 mL, 1.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, se añadió otros 0.03 mL (0.4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante 1 h más. A continuación, la reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-((metilsulfonil)oxi)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (2); MS (ESI) m/z 589.9$[M+1]^+$; se secó a vacío durante la noche y luego se usó directamente en el siguiente paso.

Síntesis de rac-metilo (4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (3)

[0737] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-((metilsulfonil)oxi)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (2, producto crudo de la etapa anterior) en DMSO (15 mL) se añadió potasio cianuro (226 mg, 3.47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Después de 6 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó

con salmuera dos veces, luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna produjo 755 mg (1.45 mmol, 93% en 2 etapas) de rac-metilo (4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (3); MS (ESI) m/z 521,3$[M+1]^+$.

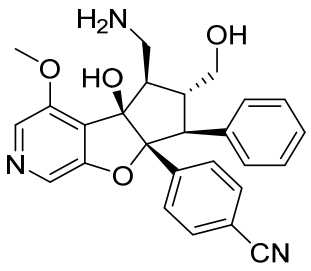
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 170F)

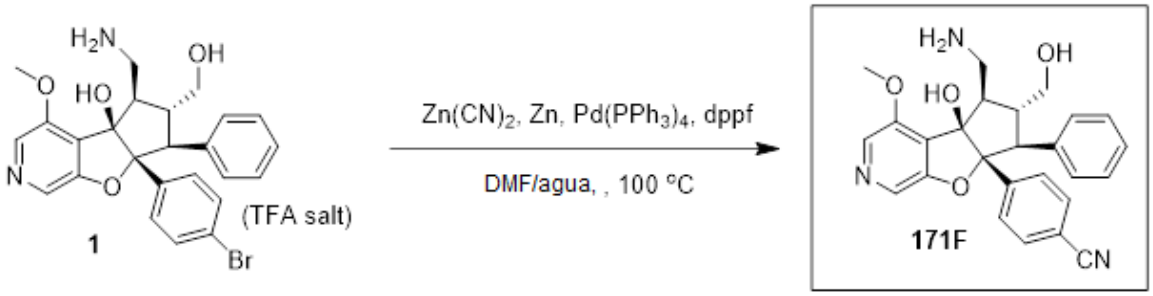
[0738] A una solución de rac-metilo (4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (3, 40 mg, 0.077 mmol) en THF (0.8 mL) a 0 °C se añadió LAH (11.7 mg), 0.306 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió 0.05 mL de agua a 0 °C, seguido de 0.05 mL de NaOH al 12.5% (acuoso) y aprox. 150 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite (se lavó con diclorometano) y se concentró. El producto crudo (aproximadamente 34 mg, sólido blanco) se purificó por HPLC (C18, MeCN/H_2O + TFA al 0.1%) para producir 32.5 mg (0.0532 mmol, 69%) de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-

bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 170F) como sal de TFA; MS (ESI) m/z 497.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 5H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.90 (b, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.29 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 9.9, 9.9, 4.0 Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H).

Ejemplo 171

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 171F)





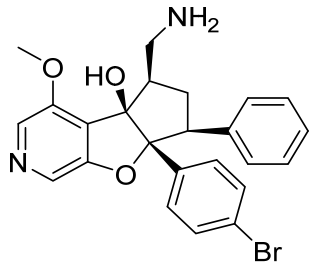
Síntesis de rac4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 171F)

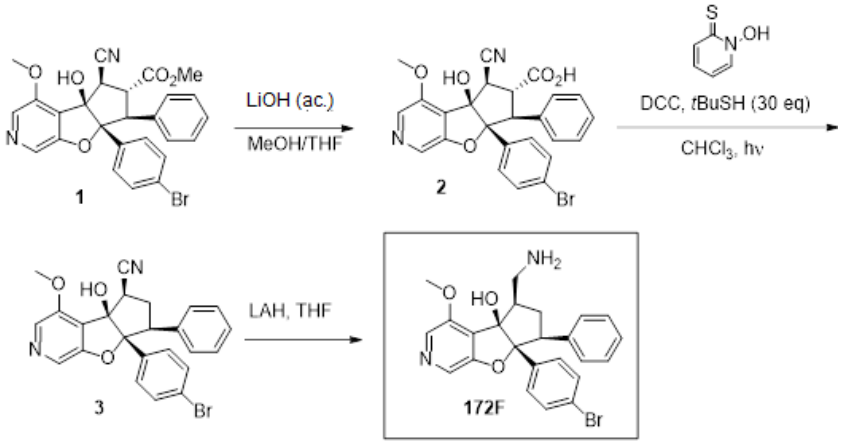
[0739] En un vial de microondas de 0.5-2 mL rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 91 mg, 0.18 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3.3 mL) y agua (0.33 mL). Se añadió cianuro de zinc (90 mg, 0.77 mmol) y zinc (4.8 mg, 0.073 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (31 mg, 0.056 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (24.1 mg, 0.0263 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 1.5 horas. Luego la mezcla se filtró (enjuagó con MeCN) y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 46.1 mg (0.0827 mmol), 45% de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 171F) como sal de TFA (sólido blanco); MS (ESI) m/z 444.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (b, 3H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H),

7.12-7.06 (m, 3H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.88 (b, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.35 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 11.4, 5.4, 1H), 3.00 (ddd, J = 10.0, 10.0, 4.0, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H).

Ejemplo 172

Rac-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 172F)





Síntesis de ácido rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (2)

[0740] A rac-metilo (4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (1, 467 mg, 0.896 mmol) en metanol (4.5 mL) y THF (4.5 mL) a temperatura ambiente. Se añadió LiOH (acuoso) (2M, 6.5 mL, 13 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C. Después de 40 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (acuoso) (7 mL) y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo ácido rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (2) como un sólido naranja. Rendimiento: 457 mg; MS (ESI) m/z 507.2$[M+1]^+$. El material crudo se purificó por LCMS y se usó sin purificación adicional.

Síntesis de rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo (3)

[0741] En un vial de 8 mL, el producto crudo ácido rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil,4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (2, 100 mg) y 1-hidroxipiridina-2-tiona (37.3 mg, 0.294 mmol) se

suspendieron en cloroformo (2.8 mL). Se añadió 2-metilpropano-2-tiol (0.67 mL, 0.56 g, 5.9 mmol), la mezcla se irradió (lámpara HDX XG-1026, bulbo halógeno de 250 W) y una solución de DCC (46 mg, 0.22 mmol) se añadió 2 mL de $CHCl_3$ gota a gota bajo argón. La mezcla se irradió con agitación vigorosa sin calentamiento externo adicional. Después de 10 min se observó la conversión completa. La mezcla se concentró y se secó a vacío. El producto crudo se combinó con el producto crudo de un experimento conducido análogamente utilizando 15 mg (0.030 mmol) de material de partida para fines de purificación. La purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) produjo 73 mg (0.16 mmol, 69%) de rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo (3) como una espuma blanca; MS (ESI) m/z 463.1$[M+1]^+$.

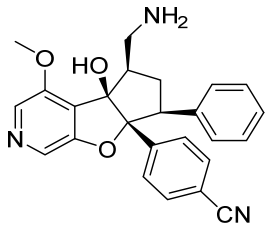
Síntesis de rac-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 172F)

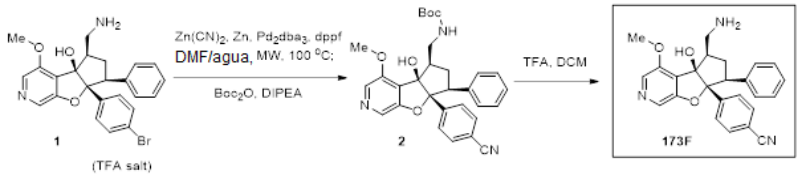
[0742] A una solución de rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbonitrilo (3, 73 mg, 0.16 mmol) en THF (1.6 mL) a 0 °C se añadió LAH (16.5 mg, 0.435 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 0.05 mL de agua a 0 °C, seguido

de 0.05 mL de NaOH al 12.5% (acuoso) y aprox. 100 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite (se lavó con diclorometano) y se concentró. La purificación del producto crudo por HPLC (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) produjo 61.4 mg (aproximadamente 93% de pureza por ^{1}H-NMR, 0.0982 mmol, 62% de rendimiento) de rac-(4bR,5R,7S,7aR-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 172F) como sal de TFA. Se podría obtener una muestra analíticamente pura por purificación de 12 mg de este material mediante HPLC de fase inversa; MS (ESI) m/z 467.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (b, 3H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H).

Ejemplo 173

Rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 173F)





Síntesis de rac-terc-butilo (((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)carbamato (2)

[0743] En un vial de microondas de 0.5-2 mL, rac-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 35.6 mg, 0.06000 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) y agua (0.15 mL). Se añadió cianuro de zinc (30 mg, 0.26 mmol) y zinc (2.1 mg, 0.032 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (10.5 mg, 0.0189 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (8.1 mg, 0.0088 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 1 h. Luego la mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en diclorometano (0.6 mL) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.06 mL, 0.3 mmol) y terc-butoxicarbonil terc-butil carbonato (22 mg, 0.10 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió 45 minutos de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La

purificación por HPLC (C18, MeCN/H_2O + 0.1% de TFA) produjo 13 mg (0.025 mmol, 41% en 2 etapas) de rac-terc-butilo (((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)carbamato (2) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 514.4$[M+1]^+$.

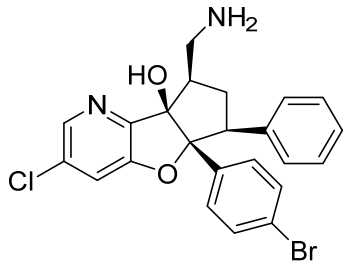
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 173F)

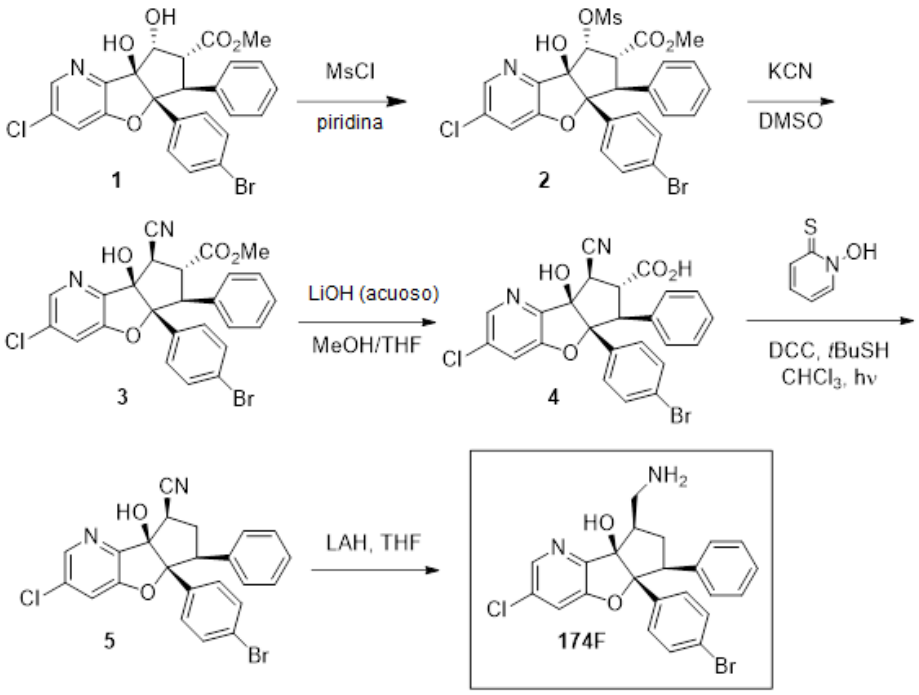
[0744] A una solución de rac-terc-butil N-[[(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8-il]metil]carbamato (2, 13 mg, 0.025 mmol) en diclorometano (0.8 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (0.04 mL, 0.06 g, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1.5 h, se añadió otros 0.04 mL (0.06 g, 0.5 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de otros 30 min, se añadió otros 0.02 mL (0.03 g, 0.3 mmol) de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó durante otros 45 minutos, después de lo cual la reacción se completó según se juzgó mediante LCMS. La mezcla se concentró, se recolectó en MeCN y agua, se congeló y se liofilizó para producir 11.7 mg (0.0222 mmol, 87%) de sal de TFA de rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(aminometil))-4b-hidroxi-4-

metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 173F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 414.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (b, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H).

Ejemplo 174

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 174F)





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

[0745] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 800 mg, 1.55 mmol) en piridina (15 mL), se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.15 mL, 0.22 g, 1.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 23.5 h, se añadió otros 0.08 mL (0.1 g, 1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante otras 3.5 h. Se añadió otros 0.1 mL (0.1 g, 1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y la mezcla se agitó durante aprox. otra 1 h. A continuación, la reacción se

inactivó con NH_4Cl (acuosa) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 0-50% acetato de etilo/hexano) para producir 775 mg (1.30 mmol, 84%) de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2) como una espuma amarillenta; MS (ESI) m/z 594.1$[M+1]^+$.

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

[0746] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (2, 775 mg, 1.30 mmol) en DMSO (13 mL) se añadió cianuro de potasio (189 mg, 2.90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Después de agitar durante 16 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-45% acetato de etilo/hexano) produjo 469 mg (0.892 mmol, 68%) de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3) como una espuma amarillenta; MS (ESI) m/z 525.2[M+1]$^+$.

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

[0747] A rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (3, 460 mg, 0.875 mmol) en metanol (4.5 mL) y THF (4.5 mL) a temperatura ambiente, se añadió LiOH (acuoso) (2M, 6.3 mL, 12.6 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 minutos, luego se acidificó con ácido clorhídrico 2M (acuoso) (7 mL) y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 417 mg (0.815 mmol, 93%) de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (4); MS (ESI) m/z 511.1[M+1]$^+$.

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

[0748] En un vial con tapa de rosca, ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico (4, 387 mg, 0.756 mmol) y 1-hidroxipiridina-2-tiona (144 mg, 1.13 mmol) se suspendieron en cloroformo (7.5 mL). Se añadió 2-metilpropano-2-tiol (2.1 mL, 0.168 g, 18.6 mmol), la mezcla se irradió y se añadió DCC (175 mg, 0.848 mmol) en 1.5 mL de $CHCl_3$ gota a gota bajo argón. La mezcla se irradió durante 15 minutos con agitación vigorosa sin calentamiento externo adicional. La mezcla se concentró y se secó a vacío. La purificación por cromatografía en columna repetida (primera columna: SiO_2, 0-25% de acetato de etilo/hexano, segunda columna: SiO_2, 0-20% de acetato de etilo/hexano) produjo 136 mg (0.291 mmol, 38%) de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (5) como una espuma blanquecina; MS (ESI) m/z 467.2$[M+1]^+$.

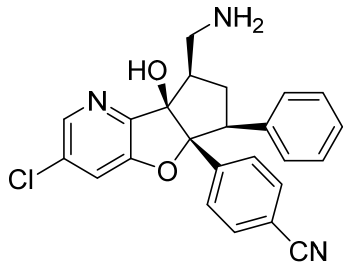
Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 174F)

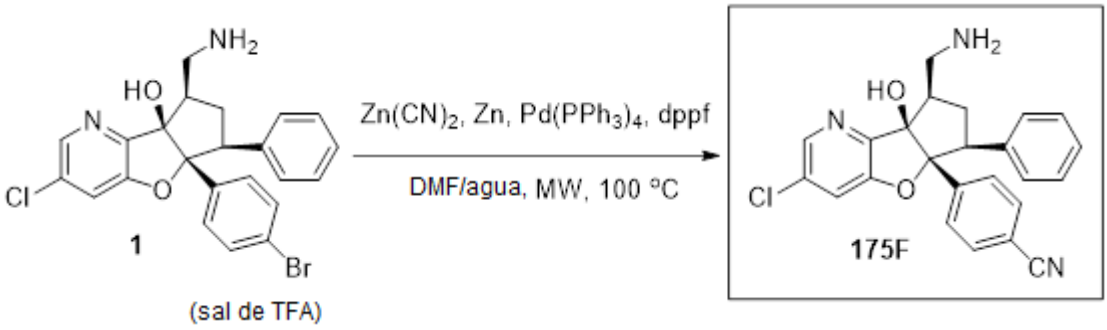
[0749] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (5, 134

mg, 0.286 mmol) en THF (2.9 mL) a 0 °C se añadió LAH (27 mg, 0.72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 0.1 mL de agua a 0 °C, seguido de 0.1 mL de NaOH al 12.5% (acuoso) y aprox. 200 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite (se lavó con diclorometano) y se concentró. El producto crudo se recolectó en 2 mL de diclorometano y se trató con ácido trifluoroacético (0.03 mL, 0.04 g, 0.4 mmol), luego se concentró para producir 176 mg de sal cruda de TFA (Cpd. N° 174F). Aproximadamente se usaron 96 mg de este material sin purificación para derivatización adicional. El resto se purificó por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA), proporcionando 22 mg de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 174F) puro como sal de TFA como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 471.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (b, 3H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz , 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H).

Ejemplo 175

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 175F)





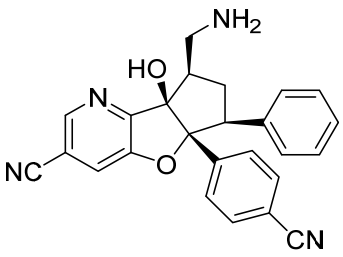
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 175F)

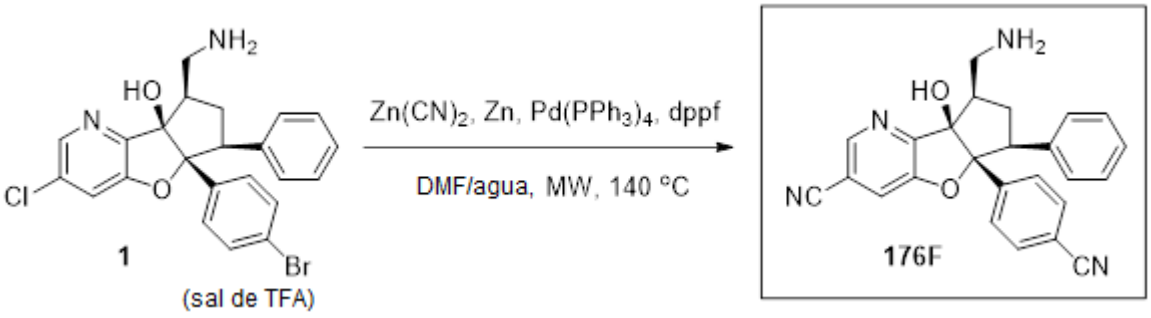
[0750] En un vial de microondas de 0.5-2 mL, rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 48 mg, 0.082 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.7 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (39 mg, 0.33 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (14.0 mg, 0.0253 mmol) y

Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10.8 mg, 0.0118 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2.25 horas en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18 MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar 13.8 mg (32%) de la sal de TFA de rac-4-((5aR,6S),8R, 8aR)-8-(aminometil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 175F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 418.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (b, 3H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.03 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.74 (dd, J = 13.7, 6.1Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H).

Ejemplo 176

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 176F)





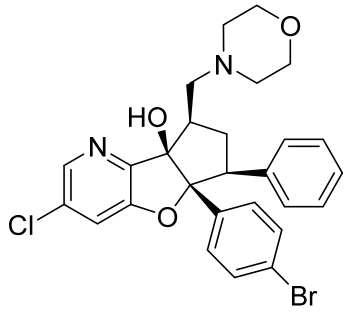
Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 176F)

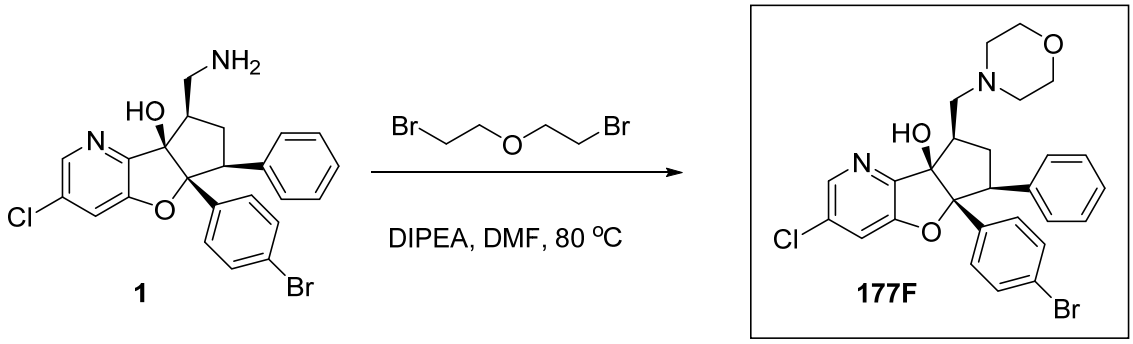
[0751] En un vial de 0.5-2 mL de MW, rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 48 mg, 0.08000 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.7 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (39 mg, 0.33 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (14.0 mg, 0.0253 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10.8 mg, 0.0118 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 140 °C durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró, se diluyó con DMSO y MeCN, y se sometió

directamente a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 3.6 mg (aproximadamente 90% de pureza por ^{1}H-NMR, 8%) de la Sal de TFA de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 176F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 409.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (b, 3H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.75 (dd, J = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.42 (b ddd, J = 13, 13, 13 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H).

Ejemplo 177

Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 177F)





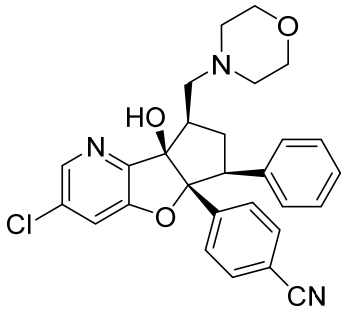
Síntesis de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 177F)

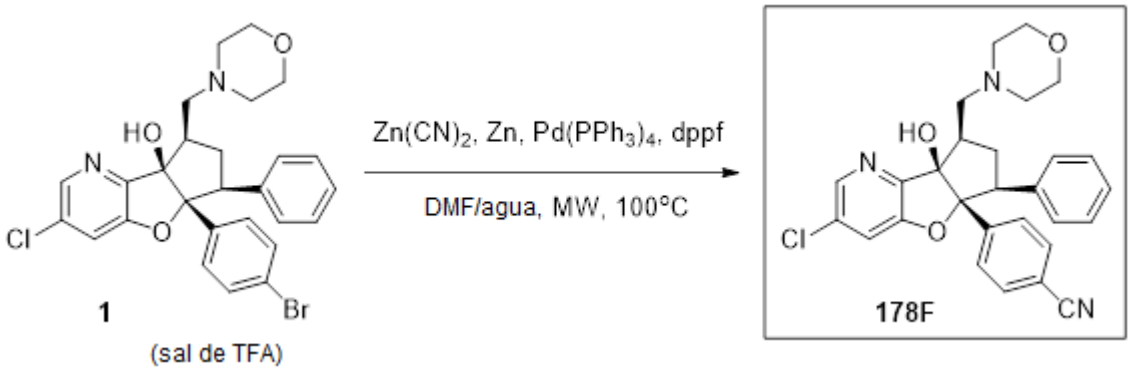
[0752] A una solución de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 49 mg, 0.10 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.7 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.06 mL, 0.04 g, 0.3 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (15 mL, 28 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 1.5 h, se añadió otros 5 uL de bis(bromoetil)éter (9 mg, 0.04 mmol) a temperatura ambiente, y se continuó la agitación a 80 °C durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y se trató con ácido trifluoroacético (0.04 mL, 0.06 g, 0.5 mmol). La mezcla se diluyó a continuación con MeCN y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para dar 28.6 mg (42%) de rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil))-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (Cpd. N° 177F) como su sal de TFA, sólido blanco; MS (ESI) m/z 541.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.33 (b, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.07 (m, 5H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.84-3.28 (m, 8H, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H).

Ejemplo 178

Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 178F)





Síntesis de rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

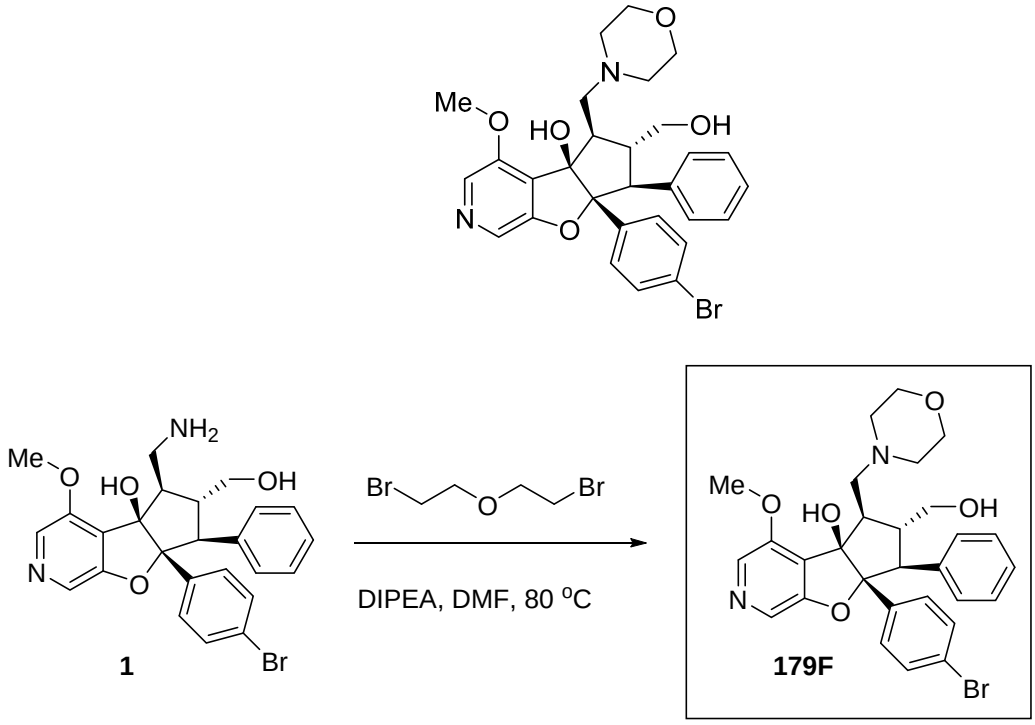
ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 178F)

[0753] En un vial de microondas de 0.5-2 mL, rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8a-ol (1, 24 mg, 0.037 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y agua (0.05 mL). Se añadió cianuro de zinc (18.8 mg, 0.160 mmol) y zinc (1.3 mg, 0.020 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (6.3 mg, 0.011 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4.8 mg, 0.0053 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. Luego la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 10.6 mg (0.0176 mmol, 48%) de rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-cloro-8a-hidroxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 178F) como sal de TFA, sólido blanco; MS (ESI) m/z 488.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.41 (b, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 H, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.85-3.42 (m, 7H, parcialmente

oscurecido por el pico de agua), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H).

Ejemplo 179

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfo-linometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 179F)



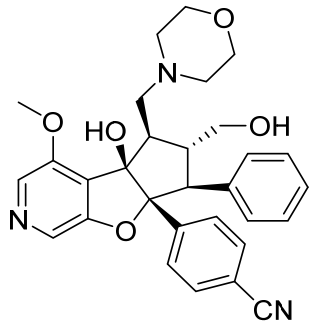
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfo-linometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 179F)

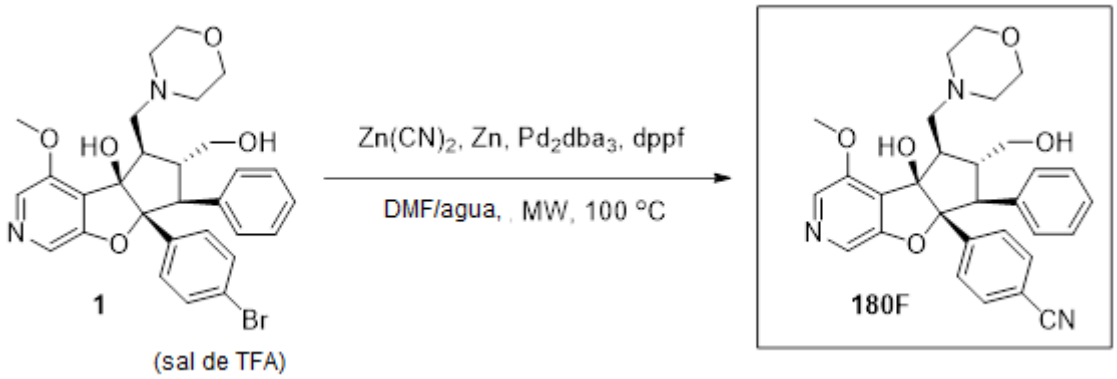
[0754] A una solución de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 53 mg, 0.11000 mmol) en tolueno (0.5 mL) y

N,N-dimetilformamida (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio (21 mg, 0.25 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (15 uL, 28 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de 1 h, se observó la formación parcial del producto y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de otra hora, la mezcla se calentó a 90 °C. Después de otras 2 ha esta temperatura, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x); y las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material se recolectó en DMSO/MeCN/agua para la purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 7.9 mg (0.012 mmol, 11%) de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfo-linometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 179F) como sal de TFA, sólido blanco; MS (ESI) m/z 567.4$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.95 (b, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 5H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.82-3.11 (m, 11H, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.09 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H).

Ejemplo 180

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F)





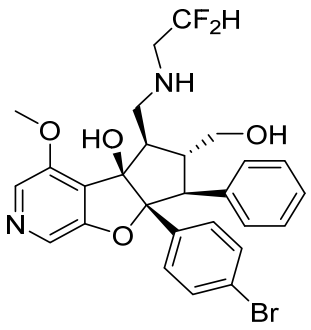
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F)

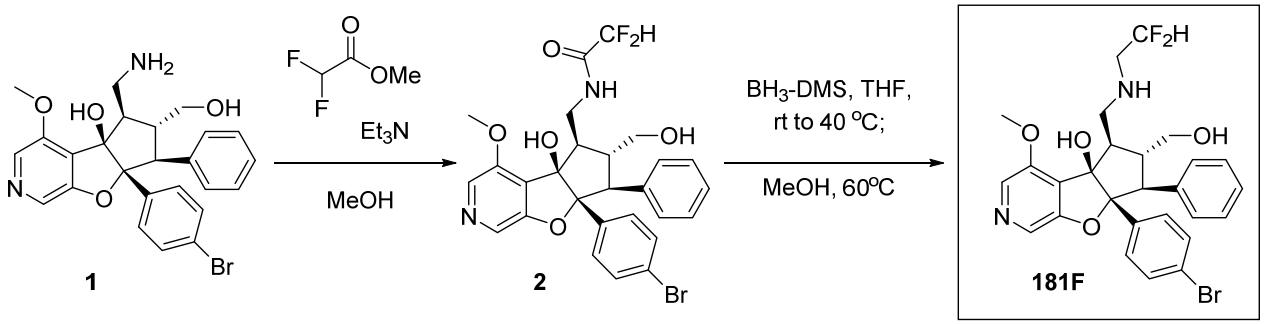
[0755] En un vial de microondas de 0.5-2 mL, rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 26 mg, 0.038 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.6 mL) y agua (0.06 mL).

Se añadió cianuro de zinc (20 mg, 0.17 mmol) y zinc (1.5 mg, 0.023 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (6.9 mg, 0.012 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5.2 mg, 0.0057 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 1.5 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 6.1 mg (0.0097 mmol, 25%) de la sal de TFA de rac-4 ((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-(morfolino-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 180F) como un sólido blanco higroscópico; MS (ESI) m/z 514.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 10.02 (b, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (bd, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.83-3.11 (m, 11H, parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3.15 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H).

Ejemplo 181

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 181F)





Síntesis de rac-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (2)

[0756] A una solución de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 40 mg, 0.080 mmol) en metanol (0.8 mL) a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (24 mL, 17 mg, 0.17 mmol) y 2,2-difluoroacetato de metilo (0.2 mL, 0.3 g, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El producto crudo rac-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (2) (MS (ESI) m/z 575.1 [M+1]+) se usó sin purificación adicional.

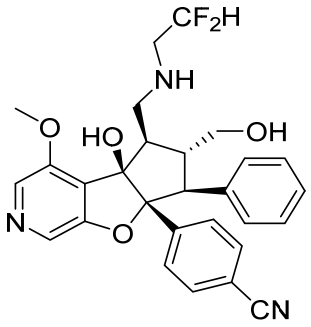
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta-[4,5]-furo-[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 181F)

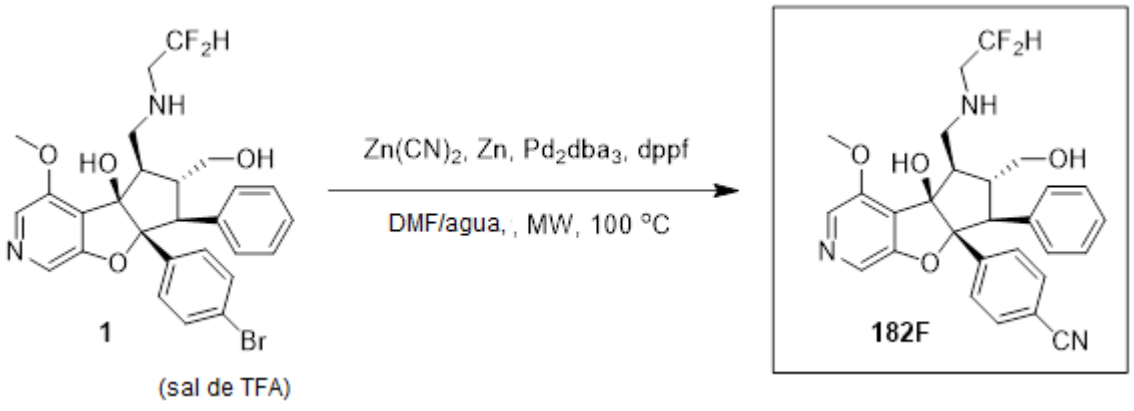
[0757] A una solución de rac-N crudo (((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (2, 12 mg, 0.021 mmol) en THF (0.4 mL) a 0 °C se añadió complejo de BH3-DMS en THF (0.07 mL, 0.14 mmol) y la mezcla se agitó de 0 °C a 45 min, luego a temperatura ambiente. Después de 2 h, el tiempo de reacción total se calentó a 40 °C y se agitó durante otras 7 h, y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 0.4 mL de MeOH y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3.5 h, luego a 70 °C durante 30 min. Luego la mezcla se concentró, se disolvió nuevamente en MeCN/DMSO/agua + unas pocas gotas de TFA y se purificó por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 4.7 mg (0.0070 mmol, 33%) de rac-(4bR),5R, 6R,7S, 7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta-[4,5]-furo-[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 181F) como

su sal de TFA como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 561.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.56 (b, 1H), 8.48 (b, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H) , 7.16-7.08 (m, 5H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.57 (tt, J = 53.8, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86-3.48 (m, 4H, parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.26 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz , 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H).

Ejemplo 182

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-difluoroetil)amino) metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 182F)





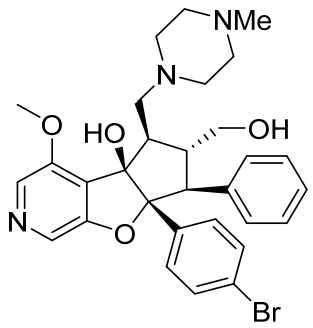
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 182F)

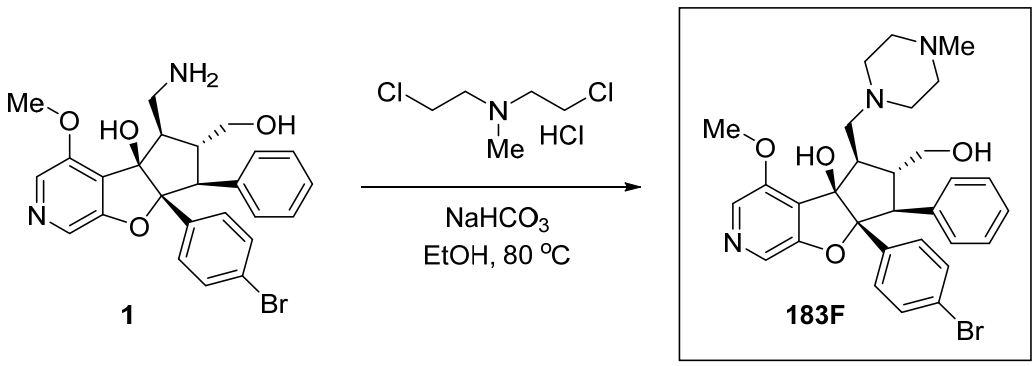
[0758] En un vial de microondas de 0.5-2 mL, rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 65 mg, 0.096 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.9 mL) y agua (0.09 mL). Se añadió cianuro de zinc (51 mg, 0.43 mmol) y zinc (3.1 mg, 0.047 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (16 mg, 0.029 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (13 mg, 0.014 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua y se sometió a purificación por HPLC (C18 MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 31 mg (93% de pureza, 48%) de la sal TAF de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroxil-metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo) (Cpd. N° 182F) como un sólido blanco. Este material se purificó 93%

puro por ^{1}H-NMR (la impureza principal parecía ser el producto de desbromación reductiva, es decir, H en lugar de CN en la posición 4'). Una parte de este material se volvió a someter a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir un material con un 95% de pureza; MS (ESI) m/z 508.4[M+1]$^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.58 (b, 1H), 8.55 (b, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H) , 7.37 (bd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.57 (tt, J = 53.6, 3.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H)), 5.64 (b, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00-3,70 (m, 3H, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H).

Ejemplo 183

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 183F)





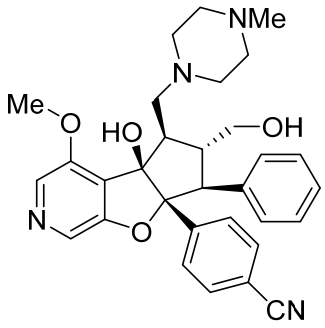
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 183F)

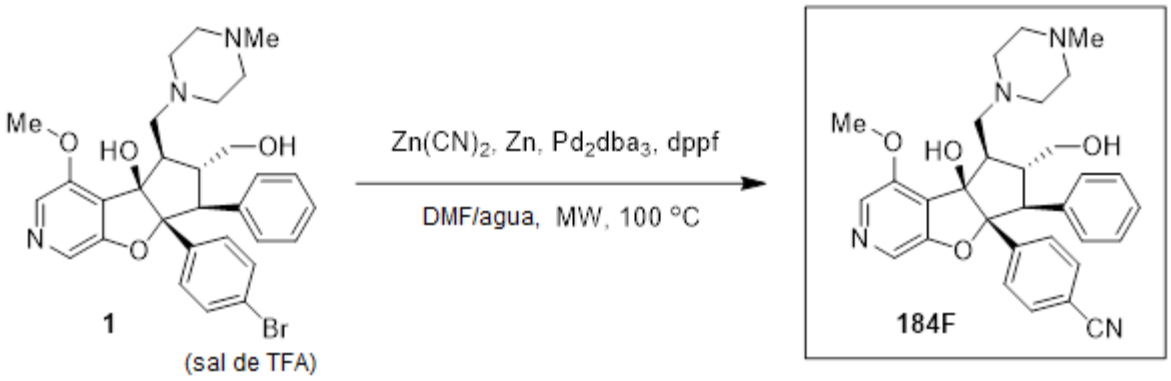
[0759] A una solución de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 103 mg, 0.207 mmol) en etanol (0.7 mL) a temperatura ambiente se añadió sodio bicarbonato (97.5 mg, 1.16 mmol) y clorhidrato de mecloretamina (46 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 1 h, la mezcla se concentró a aproximadamente un tercio de su volumen original, se trató con 5 mL de agua, se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido trifluoroacético (0.14 mL, 0.21 g, 1.8 mmol), luego se diluyó con MeCN/agua y sometido a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 41.3 mg (0.0595 mmol, 29%) de la sal de TFA de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 183F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 580.4[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (bd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.84 (b, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (bd, J = 11 Hz, 1H), 3.20 (bdd, J = 11, 6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H) [Los protones restantes aparecieron como señales muy amplias, parcialmente oscurecidas por el pico del agua, en el rango de 4.1-2.6 pm].

Ejemplo 184

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 184F)





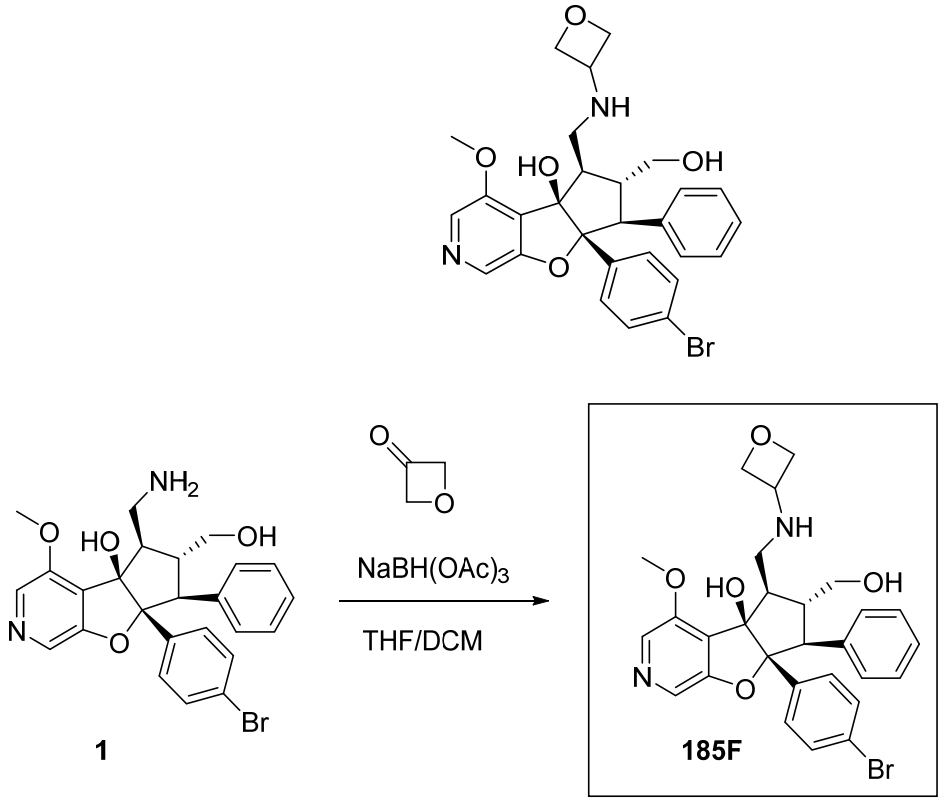
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 184F)

[0760] En un vial de microondas de 0.5-2 Ml, rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metilpiperazina)-1-il)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 36.6 mg, 0.0527 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.9 mL) y agua (0.09 mL). Se añadió cianuro de zinc (29 mg, 0.25 mmol) y zinc (1.4 mg, 0.021 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (8.8 mg, 0.016 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7.2 mg, 0.0079 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 14.5 mg (0.0226 mol, 43%) de la sal de TFA de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 184F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 527.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (bd,

J = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.83 (s, 3H) [Los protones restantes aparecieron como muy amplios señales en los rangos de 6.4-4.1 ppm y 3.83-2.77 ppm (parcialmente oscurecidas por el pico de agua)].

Ejemplo 185

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 185F)



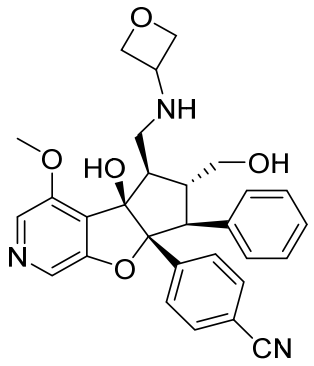
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 185F)

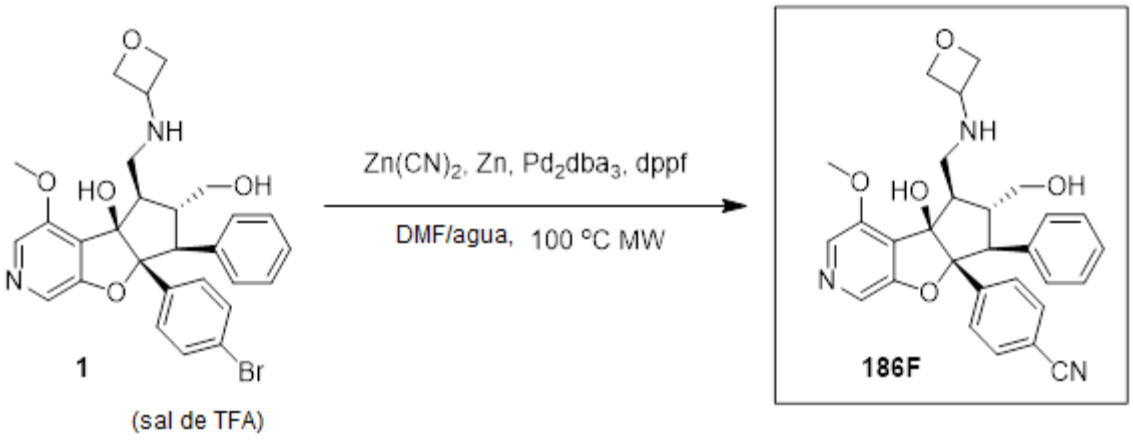
[0761] A una suspensión de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 50 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (1.5 mL) se añadió oxetan-3-una (7.0 mL, 8.6 mg, 0.12 mmol), ácido acético (1.2 mL, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aproximadamente 60 mg). Después de 5 minutos, se añadió THF (1 mL) por razones de solubilidad, y la mezcla se agitó durante otros 25 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (89 mg, 0.42 mmol) (STAB). Después de 15 minutos, se añadió otros 0.03 mL (0.04 g, 0.6 mmol) de 3-oxetanona. 2 h después de la adición de STAB se observó una conversión virtualmente completa por LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ (acuoso) y salmuera y se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) produjo 32.8 mg (0.049 mmol, 49%) de la sal de TFA de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd.

N° 185F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 553.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.33 (b, 1H), 8.67 (b, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.12 (b, 1H), 4.82-4.76 (m, 3H), 4.67 (dd, J = 7.6, 5.8, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H).

Ejemplo 186

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Cpd. N° 186F)





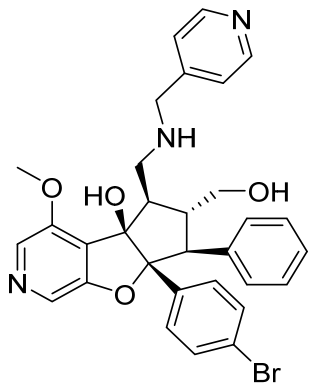
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Cpd. N° 186F)

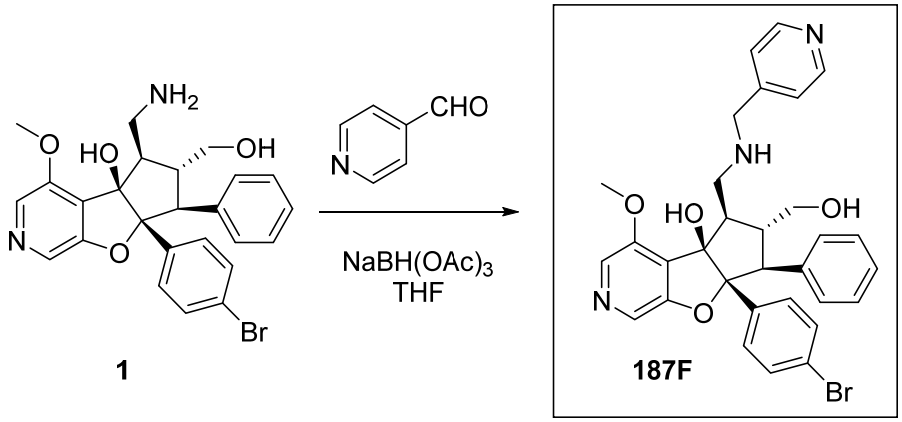
[0762] En un vial de microondas de 0.5-2 mL rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3)-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 25 mg, 0.037 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.7 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (20.5 mg, 0.175 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (6 mg, 0.01 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5 mg, 0.01 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 11.3 mg (0.0184 mmol, 49%) de la sal de TFA

de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((oxetan-3-ilamino)-metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)-benzonitrilo (Cpd. N° 186F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 500.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.45 (b, 1H), 8.83 (b, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.36 (bd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.17 (b, 1H), 4.86 -4.76 (m, 3H), 4.69 (dd, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H).

Ejemplo 187

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 187F)





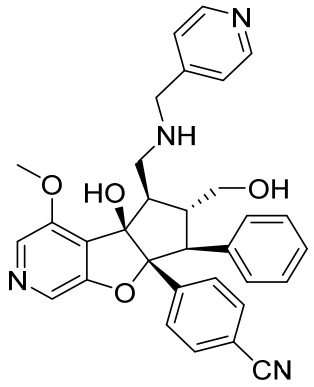
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 187F)

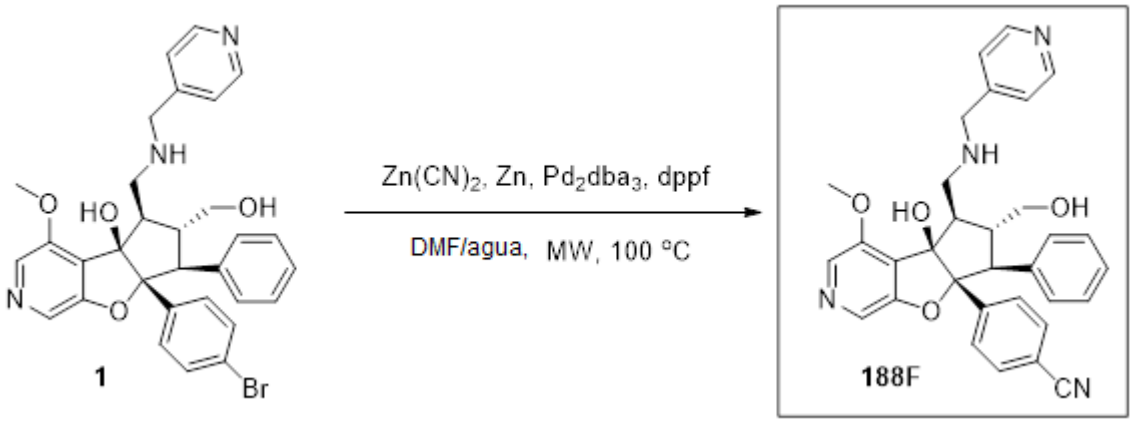
[0763] A una solución de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) se añadió piridina-4-carbaldehído (13 mL, 15 mg, 0.14 mmol), ácido acético (1.2 mL, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aproximadamente 80 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0.40 mmol). Después de 1H, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recolectó en MeCN/DMSO/agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para producir 52.6 mg (0.0749 mmol, 74%) de la sal de TFA de rac-

(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 187F) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 588.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.29 (b, 1H), 8.76-8.73 (m, 2H), 8.72 (b, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66-7,63 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.04 (m, 5H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.49 (b, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H).

Ejemplo 188

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 188F)





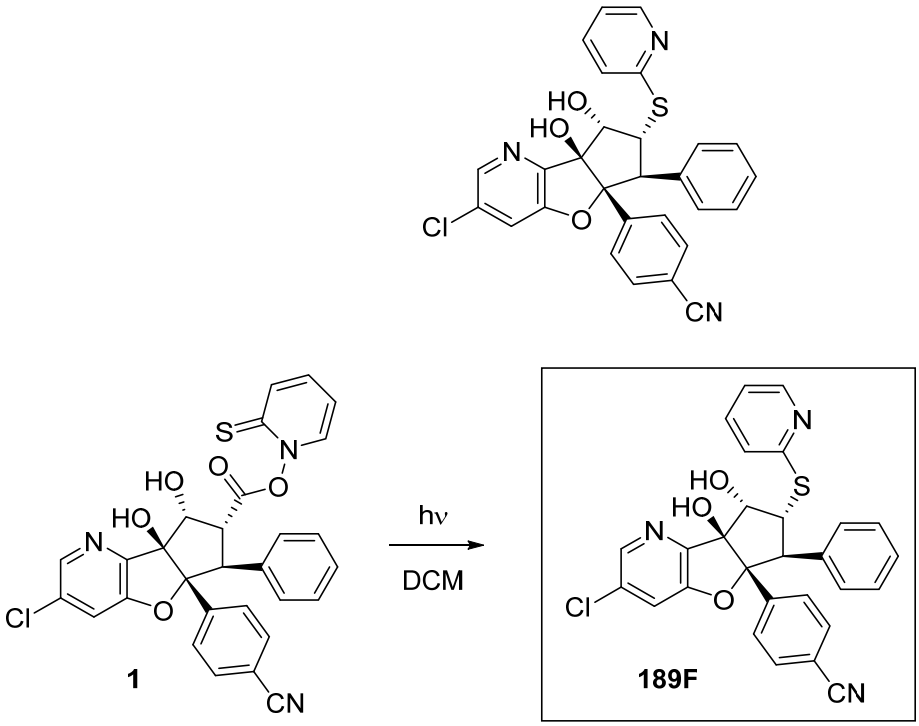
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 188F)

[0764] En un vial de microondas de 0.5-2 mL, rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 39.7 mg, 0.0565 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.7 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (32 mg, 0.27 mmol) y zinc (1.5 mg, 0.023 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (9.4 mg, 0.017 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7.5 mg, 0.0082 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua

+ 0.1% de TFA) para dar rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR))-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 188F). Rendimiento: 11.3 mg (0.0174 mmol, 31%); MS (ESI) m/z 535.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.31 (b, 1H), 8.80 (b, 1H), 8.75-8.73 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (bd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.58 (b, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 11.0, 6.7 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H).

Ejemplo 189

Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 189F)



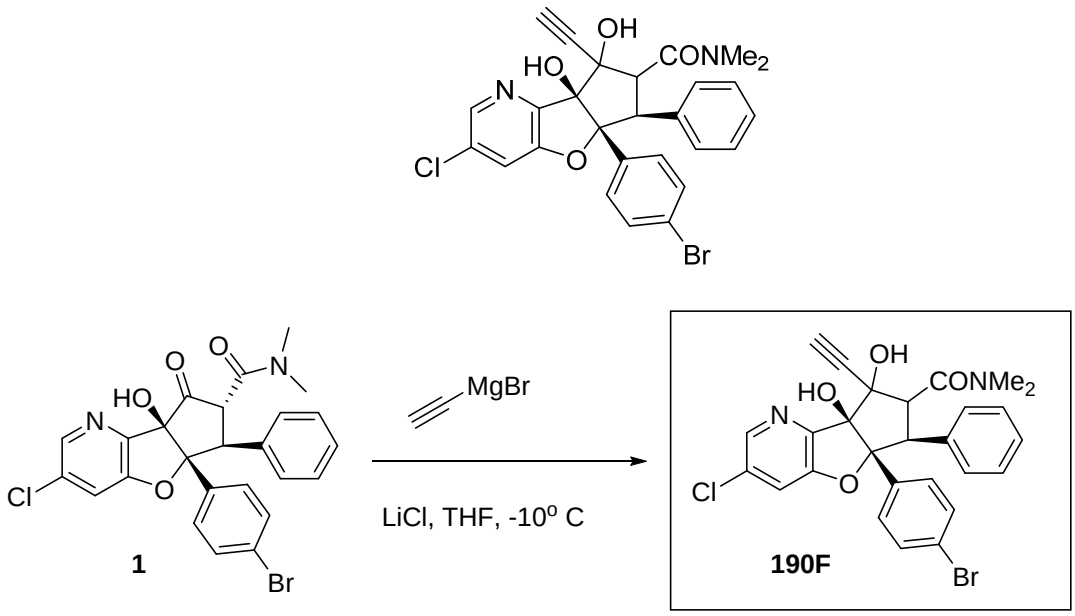
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 189F)

[0765] Rac-2-tioxopiridin-1(2H)-il(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxilato (1, 34 mg, 0.060 mmol) se disolvió en diclorometano (1.8 mL) en un vial de microondas. El vial se selló y luego se irradió con una lámpara halógena de 250 vatios y la lámpara y el vial se envolvieron en una lámina de papel de aluminio. Después de agitar en condiciones de irradiación durante la noche, se evaporó todo el solvente. La LCMS de este residuo indicó que el producto de tiopiridina era el componente principal. Este

residuo se purificó por RP HPLC para dar rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-6-fenil-7-(piridin-2-iltio)-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 189F). Rendimiento: 17.9 mg, 57%; MS (ESI) m/z 514.2 (M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8.53 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d,, 1H), 7.56 (s, 1H) 7/52 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.04-6,97 (m, 5H), 5.45 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.37 (d, 1H).

Ejemplo 190

Rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 190F)



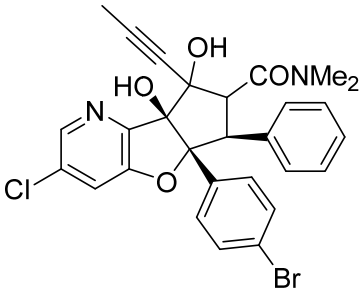
Síntesis de rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 190F)

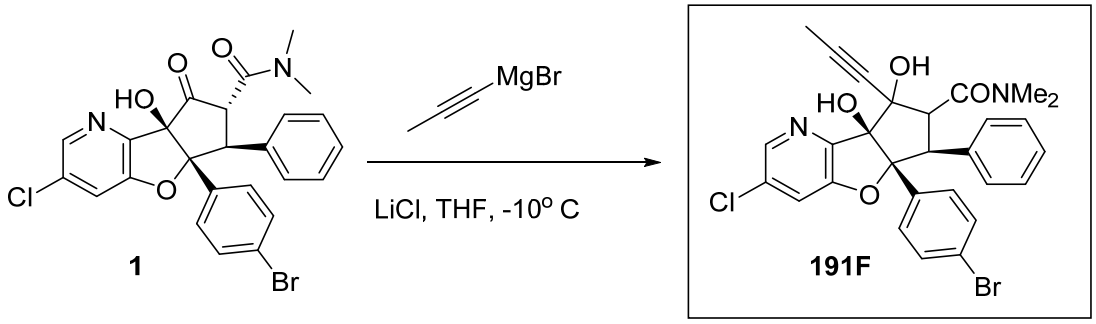
[0766] Rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a, 7,8,8a -tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (1, 40.8 mg, 0.080 mmol) y cloruro de litio secado a la llama (26 mg, 0.62 mmol) se disolvieron en THF (1 mL) en un vial secado a la llama. La mezcla se enfrió a-10 °C y se añadió bromuro de etinilmagnesio (0.97 mL, 0.48 mmol) gota a gota. La reacción se controló mediante LCMS. Después de 1 hora, el producto deseado constituía un componente principal de la mezcla de reacción. La reacción se inactivó después de 1 hora a-10 °C con NH_4Cl saturado, se añadió EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc x2. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-etinil-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 190F). Rendimiento: 33%; MS (ESI) m/z 553.3, 555.3 (M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.09-7.03 (m, 5 H, 2H), 6.91

(d, J = 8 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.73 (s, 1H).

Ejemplo 191

Rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 191F)





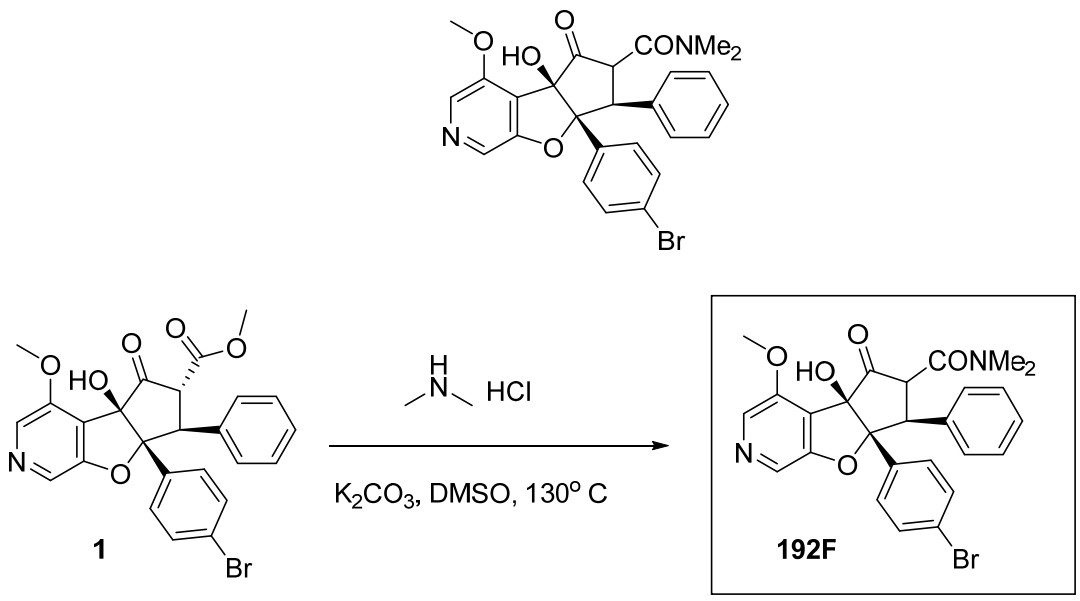
Síntesis de rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 191F)

[0767] Rac-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-N,N-dimetil-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-7-carboxamida (1, 39 mg, 0.060 mmol) y cloruro de litio secado a la llama (21.3 mg, 0.5

mmol) en THF (1 mL) a -10 °C. Se añadió bromuro de 1-propinilmagnesio (0.78 mL, 0.39 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, el producto deseado constituía un componente principal de la mezcla de reacción. La reacción se inactivó después de 1 h a-10 °C con NH_4Cl saturado, se añadió EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc x2. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-N,N-dimetil-6-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 191F) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 567.1, 569.1(M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4,71 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Ejemplo 192

Rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 192F)



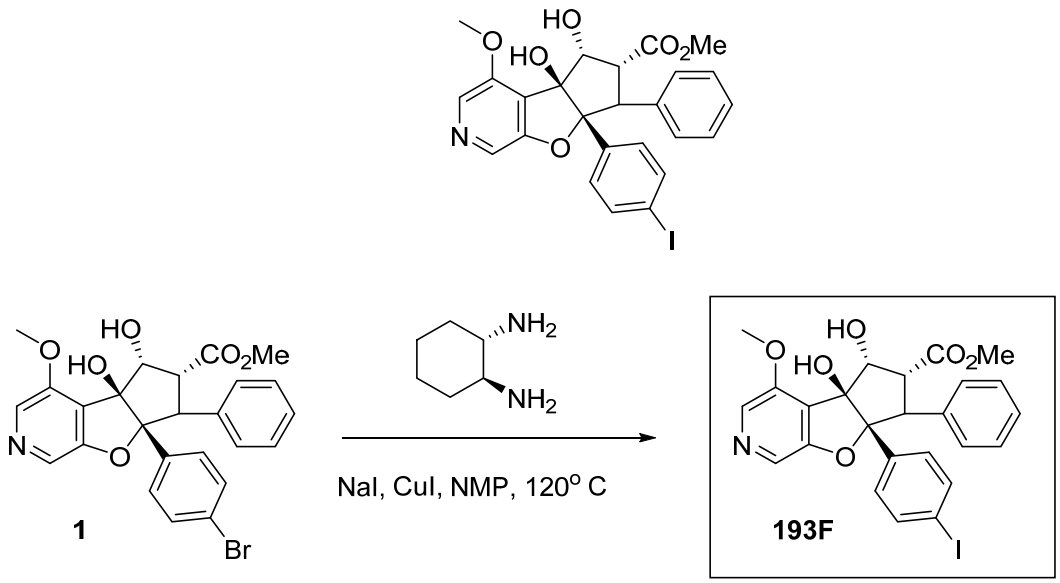
Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 192F)

[0768] Rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (1, 250 mg, 0.49 mmol) y carbonato de potasio (1.596 g, 4.9 mmol) se colocaron en un vial y luego se añadió DMSO (5 mL). Se añadió sal de clorhidrato de dimetilamina (0.04 mL, 1.47 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 130 °C. Después de 5 horas, la LCMS indicó el consumo total del material de partida. La maceta se enfrió a temperatura ambiente y la solución se disolvió en EtOAc y solución acuosa saturada NH_4Cl. Las capas se separaron y el material acuoso se extrajo con EtOAc x3; el material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía

ultrarrápida automatizada (eluyendo dos veces con diclorometano y MeOH) condujo al aislamiento del producto con buena pureza. Una pequeña porción se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC semipreparativa para dar rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 192F) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 523.1, 525.1(M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.14-7.01 (m, 5H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Ejemplo 193

Rac-metilo (4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-yodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 193F)



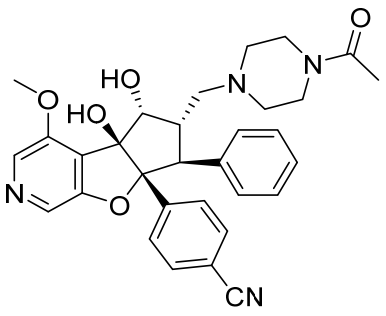
Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-yodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 193F)

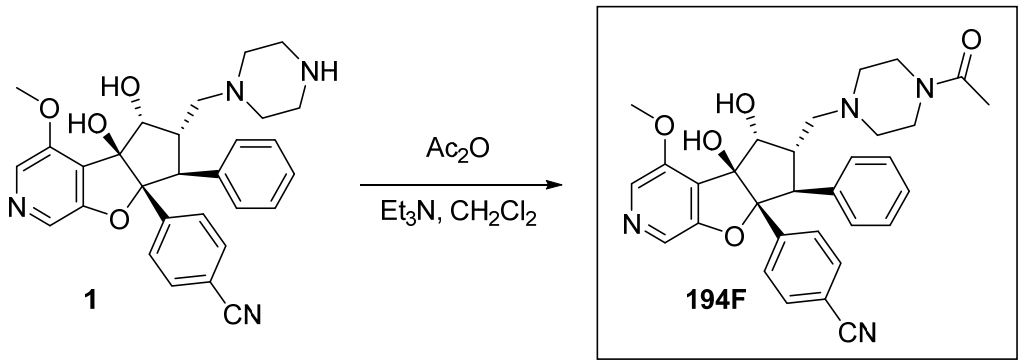
[0769] Se colocó ciclohexano-1,2-diamina (11 mg, 0.10000 mmol) en un vial con NMP (1 mL). Se añadió yoduro sódico (52.66 mg, 0.35 mmol) y rac-metilo (4bS,5R,6R,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (1, 90 mg, 0.18000 mmol), seguido de yoduro de cobre (I) (10.04 mg, 0.05000 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando con un globo de argón durante 10 minutos. El vial se selló y se calentó a 120 °C. La reacción se controló mediante LCMS. Después de calentar durante 23 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 10 mL de diclorometano y se filtró a través de celite. El filtrado se centrifugó y luego el residuo se recolectó en EtOAc. Se añadió NH4Cl acuoso saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc x3. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Para eliminar cualquier cobre residual, el residuo se recolectó en EtOAc. Se añadió agua y 1 mL de NH3 3M en dioxano y la capa acuosa se extrajo con EtOAc x3. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El material crudo se purificó en RP-HPLC semipreparativa para dar rac-metilo

(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-dihidroxi-7a-(4-yodofenil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (Cpd. N° 193F) como un sólido blanco. Rendimiento 43%; MS (ESI) m/z 560.2 (M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.21 (s, 1H) .

Ejemplo 194

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 194F)





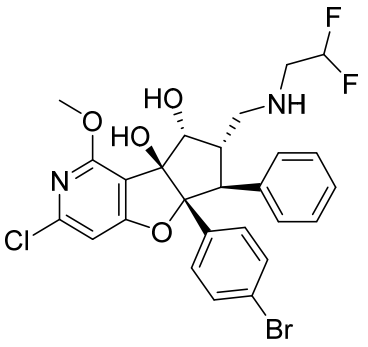
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 194F)

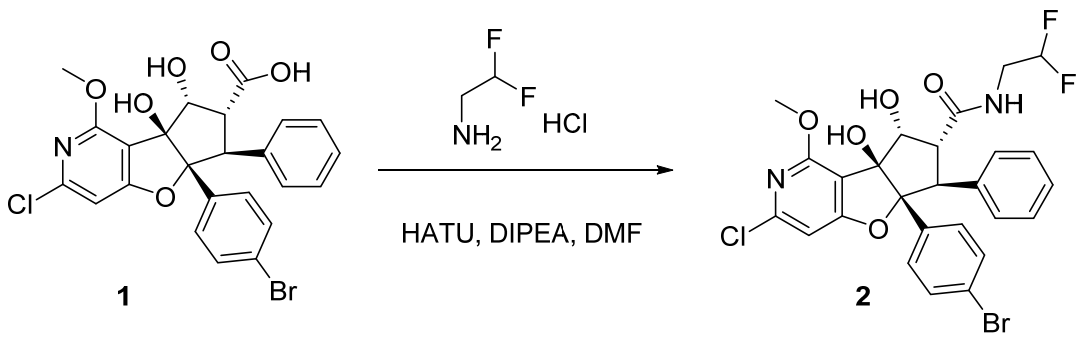
[0770] Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperazin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (1, 25 mg, 0.05 mmol) se disolvió en diclorometano (0.5 mL) en un vial de microondas. Se añadió luego trietilamina (0.03 mL, 0.2 mL), seguido de anhídrido acético (0.01 mL, 0.06 mmol). El vial se selló y se agitó a temperatura ambiente. LCMS a los 30 minutos indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano x3, el material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 194F) como un mullido sólido blanco después de la liofilización. Rendimiento 59%; MS (ESI) m/z 494.0, 496.0(M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 28, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40

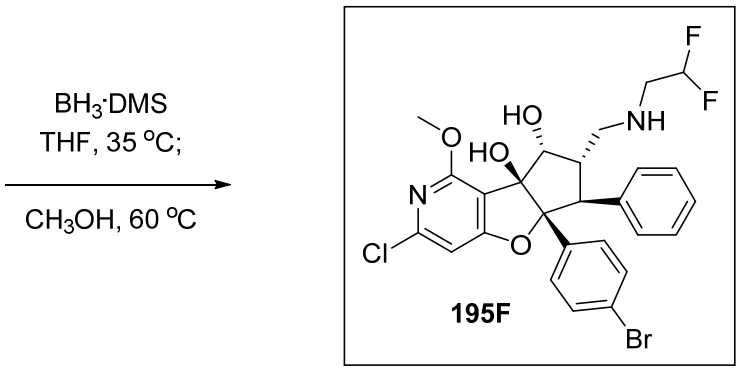
(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 3H), 5.90 (bs, 1H), 5.45 (bs, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.44 (bs, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.89 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.07-2.9 (m, 3H), 2.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

Ejemplo 195

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 195F)







Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2)

[0771] El ácido Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 80 mg, 0.15 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL en un vial bajo argón. Se añadió HATU (60 mg, 0.16 mmol). Después de 30 minutos, se añadió DIPEA (0.08 mL, 0.45 mmol) con una pipeta automática y la solución se agitó a temperatura ambiente 45 minutos y luego se añadió sal clorhidrato de 2.2 difluoroetilamina (0.45 mmol) en una porción. LCMS a 3Horas

parece una conversión > 90% al producto. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc al 90%: hexanos y se lavó con agua 3x, luego con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2) como un sólido blanco, que se llevó a la siguiente etapa. MS (ESI)) m/z 593.2, 595.2 (M+H).

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 195F)

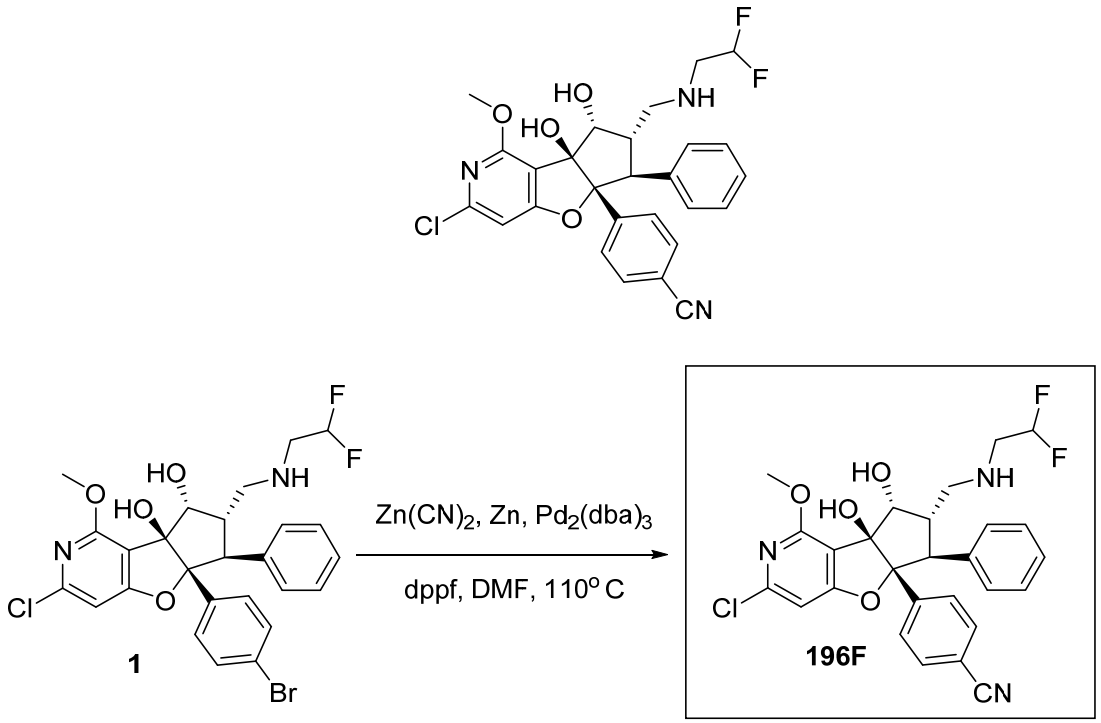
[0772] Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2, 96 mg, 1.6 mmol) se agitó en THF (3 mL) bajo argón. Se añadió gota a gota complejo de dimetilsulfuro de Borano (0.15 mL, 1.59 mmol) y posteriormente se unió un condensador de reflujo y se calentó a 35°C. La LCMS de una alícuota a las 5 horas parece que se ha consumido casi todo SM, por lo que la reacción se apagó muy lentamente con 2 mL de MeOH. Luego se calentó a 60 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura

ambiente durante la noche (14 horas) y luego se calentó durante 6 horas adicionales a 60 °C, momento en el cual LCMS parece una conversión completa al producto. El solvente se centrifugó y la purificación se llevó a cabo con una columna de intercambio iónico de fenomonex: la columna se humedeció con agua, luego el residuo crudo se cargó como una solución en DMSO/MeCN. La columna se lavó 2x cada una con agua, MeCN y metanol, y el producto se eluyó con una solución 75:20:5 de MeOH: diclorometano: NH_4OH(Columna lavada con esta solución x3) estos lavados combinados se rotaevaporó y el producto rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 195F) se aisló con alta pureza como un sólido blanco. 82.6 mg, 82% (durante 2 etapas); MS (ESI) m/z 581.2, 583.1 (M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.29-7.15 (m, 3H), 7.11-6.90 (m, 10 H), 6.84 (s, 1H), 5.93 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.63 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.05 (dd, J = 14.0, 10.1 Hz, 0H), 2.83 (t, J = 16.1Hz, 3H), 2.63 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.20 (s, 1H).

Ejemplo 196

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-

6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F)



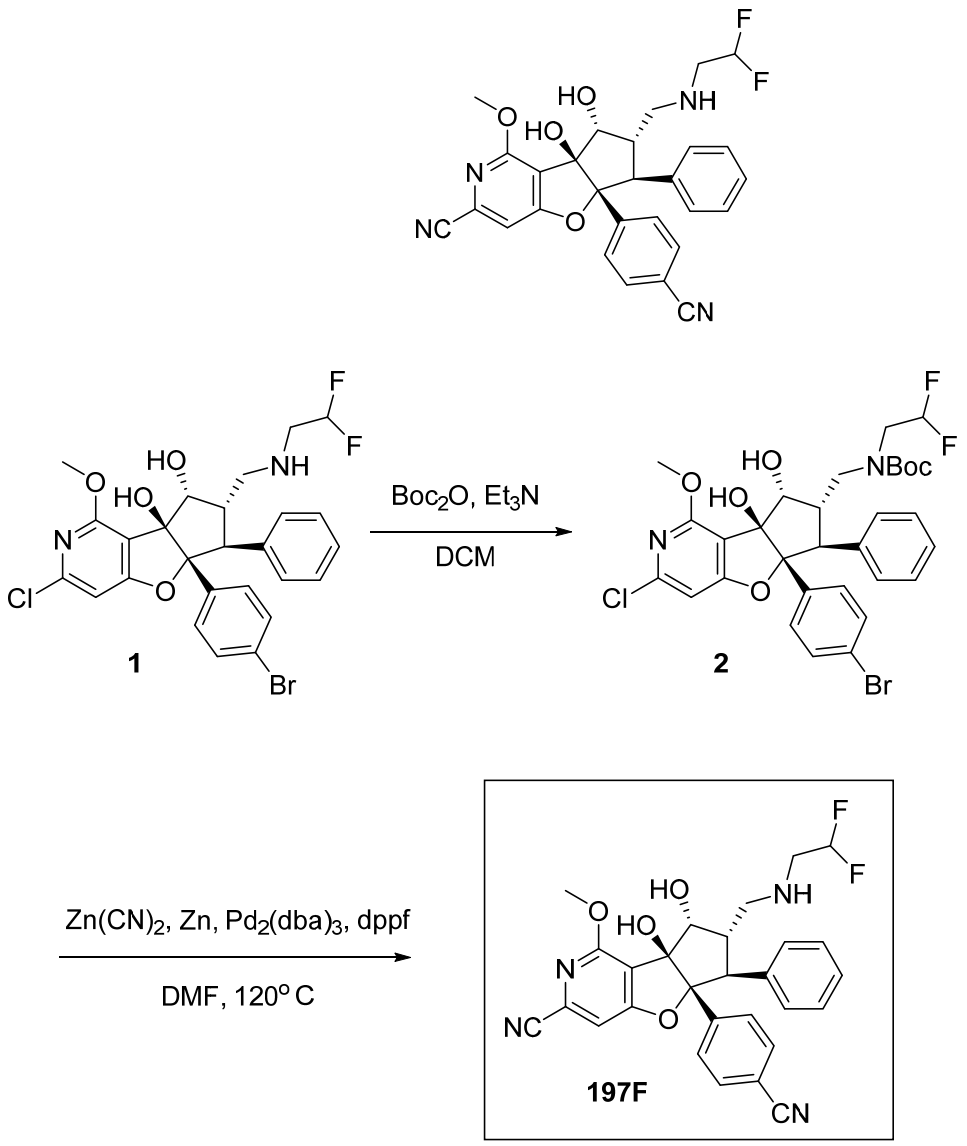
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil) amino) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F)

[0773] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 27 mg, 0.046 mmol) se disolvió en N , N-dimetilformamida (0.60 mL) y agua (0.060 mL) y la solución se burbujeó con argón durante 10 minutos. Se añadió cianuro de zinc (33 mg, 0.278 mmol), zinc (3.0 mg, 0.0464 mmol),

Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3.3 mg, 0.0037 mmol) y dppf (4.1 mg 0.0074 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas, momento en el cual LCMS se convierte modestamente en producto. La mezcla se enfrió inmediatamente a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 196F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento 10%; LCMS (ESI) m/z 528.2, 530.3 (M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14-6.98 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.37 (t, J = 48Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2.94 (bs, 1H), 2.81 (bs, 1H).

Ejemplo 197

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil) amino) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F)



Síntesis de rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metil)(2,2-difluoroetil)carbamato (2)

[0774] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol

(1, 20.2 mg, 0.029 mmol, 1 eq.) se agitó en diclorometano (0.6 mL) y N,N-dimetilformamida (0.7 mL). Se añadió trietilamina (0.012 mL, 0.085 mmol), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (10.0 mg, 0.0458 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 40 min y posteriormente se calentó a 35 °C durante 8 horas, momento en el que el consumo completo del material de partida se observó por LCMS. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos y acetato de etilo para dar rac-terc-butilo (((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3.-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metil)(2,2-difluoroetil)carbamato (2) como un residuo blanco que se llevó al siguiente paso. LCMS (ESI) m/z 681.3, 683.4 (M+H)

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F)

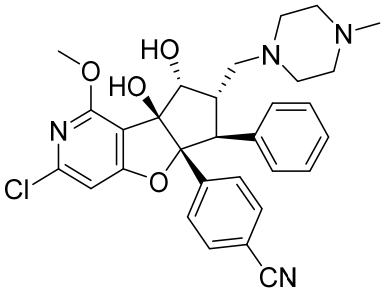
[0775] Rac-terc-butil(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metil)(2,2-difluoroetil) carbamato (2, 21 mg, 0.03000 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) y agua (0.070 mL). Se añadió polvo de zinc (2.0 mg), cianuro de zinc (23.5 mg, 0.26 mmol)

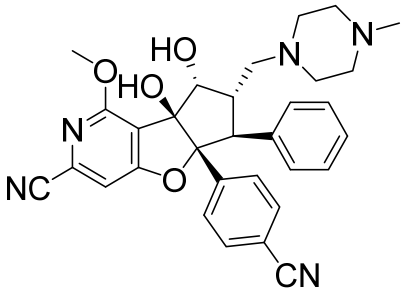
Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1.7 mg, 0.00185 mmol) y dppf (2.05 mg, 0.0037 mmol) y se burbujeó la mezcla con argón para 5 minutos. El vial se selló y luego se calentó a 120 °C durante 40 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. LCMS: conversión rápida a producto y compuesto de monociano (producto de 9:1: monociano después de 20 minutos). Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con 2.5 mL de diclorometano y se filtró con un filtro de jeringa. Se añadió TFA (0.03 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 40 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico, eluyendo con agua, MeCN y MeOH (3x cada vez) y luego el producto se lavó de la columna con una solución 75: 20: 5 de MeOH: diclorometano: NH_4OH. El material se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 197F)) Rendimiento: 25%; LCMS (ESI) m/z 519.3 (M+H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 4H) 6.38, t, J = 52 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.64-3.54 (bs, 3H), 3.50-3.21 (bs, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.84 (bs, 1H).

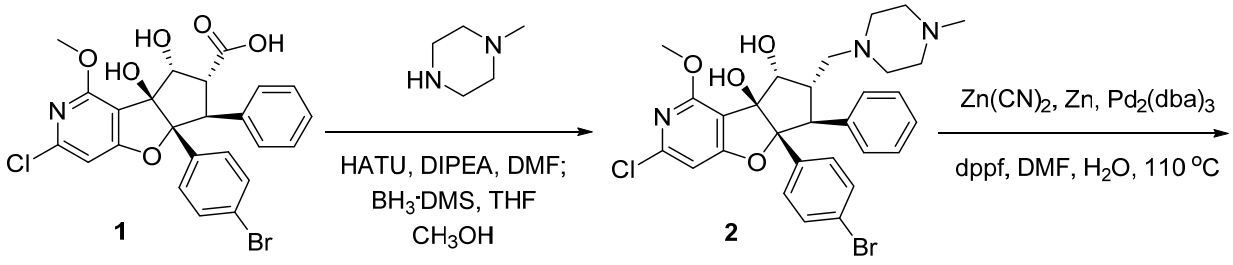
Ejemplo 198

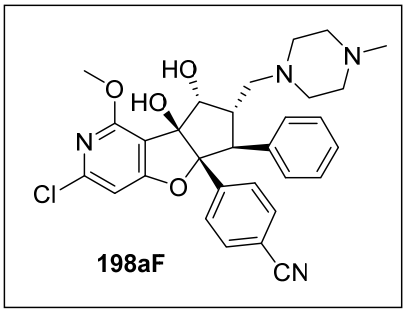
4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 198aF)

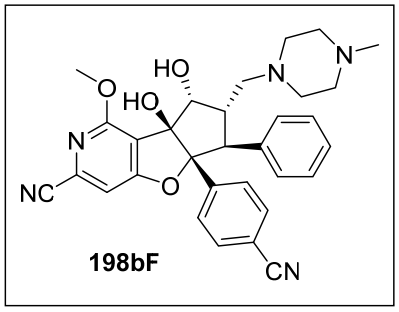
Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 198bF)











Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (2)

[0776] El ácido Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (1) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2.8 mL) bajo una atmósfera de argón. Se añadió HATU (124 mg, 0.33 mmol) en una porción y 2 minutos más tarde se añadió gota a gota la base de Hunig (0.08 mmol, 0.45 mmol). Después de 20 min LCMS (tomado en MeOH) parece el consumo completo de (1). Se añadió 1-metilpiperizina (0.1 mL, 0.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó otros 40 min, momento en el que LCMS muestra la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua, se diluyó con 90% de EtOAc/hexanos, y el material orgánico se lavó 3 veces más con agua. Luego se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un sólido de pureza suficiente para la siguiente etapa.

[0777] La amida intermedia se disolvió en THF (3 mL) y se añadió gota a gota una solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.151 mL, 1.59 mmol) y la mezcla se calentó posteriormente a 35 °C en un condensador de reflujo. La LCMS

de una alícuota a las 5 horas parece que se ha consumido casi todo el material de partida, por lo que la reacción se inactivó muy lentamente con 2 mL de metanol. Luego se calentó a 60 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (14 horas) y luego se calentó durante 6 horas adicionales a 60 °C, momento en el cual la LCMS parece una conversión completa al producto. El solvente se centrifugó y la purificación se llevó a cabo con una columna de intercambio iónico de fenomonex: la columna se humedeció con agua, luego el residuo crudo se cargó como una solución en DMSO/MeCN. La columna se lavó 2x cada una con agua, MeCN y metanol, y el producto se eluyó con una solución 75: 20:5 de MeOH: diclorometano: NH_4OH (la columna se lavó con esta solución x3) estos lavados combinados se rotaevaporaron y el producto se aisló con alta pureza

Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 198aF)

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 198bF)

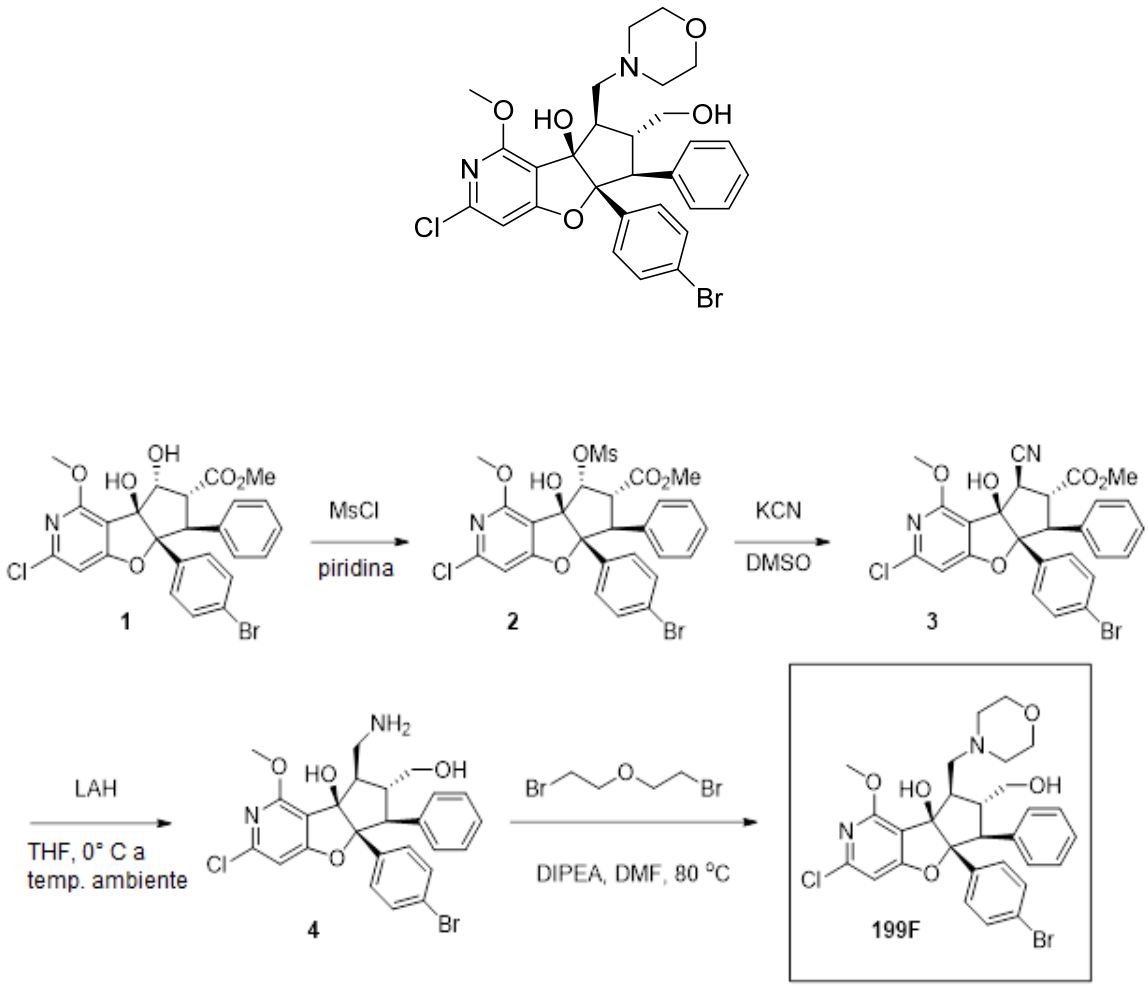
[0778] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (2, 28 mg, 0.046 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.80 mL) y agua (0.080 mL) y la solución se burbujeó con argón durante 10 minutos. Se añadió cianuro de zinc (35 mg, 0.30 mol), polvo de zinc (3 mg, 0.047 mmol), Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2.6 mg, 0.003 mmol) y dppf (3 mg, 0.005 mmol) y la mezcla calentado a 110 °C durante 30 minutos, en cuyo punto LCMS indicó la conversión a una mezcla de material de partida, compuestos mono y bis-cianados. La mezcla se enfrió inmediatamente a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó por RP-HPLC para proporcionar los productos tanto mono como bis-cianados como sólidos blancos. Rendimiento combinado 11%

[0779] 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo: los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5µ], fase móvil: CO2/MeOH/TEA (60:40:0.2)], pico 1 (1.56 g), Rt = 2.833 min, ee: 99.92%, $[\alpha]_D$+ 47.1° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 547.24$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.49 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.00-6,97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (s, 1H),

5.14 (bs, 1H), 4.42 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 377 (d, J = 14.04 Hz, 1H), 3,.22-3.20 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (d, J = 9.92 Hz, 1H); Pico 2 (Cpd. N° 198aF, 1.55 g), Rt = 3.83 min, ee: 99.36%, $[\alpha]^D$-29.2° (c 0.30, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 547.24$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.49 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4,43 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.12, Hz, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (d, J = 9.92 Hz, 1H). Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 198bF): MS (ESI) m/z 538.7 (M+H) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m , 5H) 5.81 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.96 (bs, 5H), 2.77 (bs, 3H).

Ejemplo 199

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 199F)



Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (2)

[0780] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-d]piridin-7-carboxilato (1, 20 mg, 0.037 mmol) en piridina (0.40 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (4 mL, 6 mg, 0.05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 h, se

añadió otros 2 mL (3 mg, 0.03 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, seguido de otros 3 mL (4 mg, 0.04 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. Después de 2 días de tiempo de reacción total, la reacción se inactivó con NH_4Cl (acuoso) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (2). El producto crudo [MS (ESI) m/z 624.2$[M+1]^+$] se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (3)

[0781] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-1-metoxi-8-((metilsulfonil)oxi)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (2, 22.9 mg, 0.0367 mmol) en DMSO (0.50 mL)) se añadió cianuro de potasio (5.3 mg, 0.082 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Después de 17 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con

EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-35% acetato de etilo/hexano) proporcionó el producto deseado rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (3) como un blanco espuma. Rendimiento: 15.9 mg (0.0286 mmol, 77% en 2 etapas); MS (ESI) m/z 555.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (4)

[0782] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-ciano-8a-hidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (3, 15.9 mg, 0.0286 mmol) en THF (0.50 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (4.3 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se añadió 0.02 mL de agua a 0 °C, seguido de 0.02 mL de NaOH al 12.5% (acuoso) y aprox. 50 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se filtró (enjuagó con THF y diclorometano) y se concentró para dar 15.8 mg del aminoalcohol deseado crudo de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil))-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-

metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (4) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 531.2$[M+1]^+$. El material crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación.

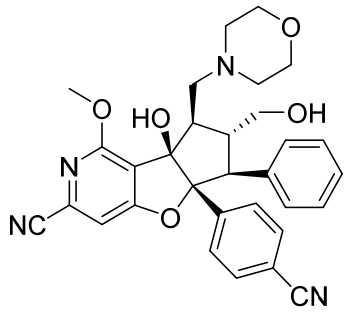
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 199F)

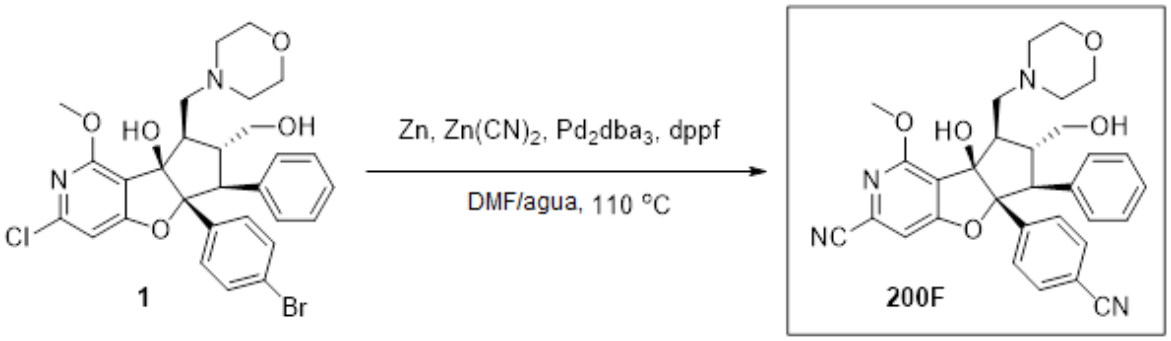
[0783] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (4, 15.8 mg) en N,N-dimetilformamida (0.50 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (18 mL, 13 mg, 0.10 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (4.5 mL, 8.3 mg, 0.036 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 1h 45 min y 2.5 h, se añadió otros 1.5 mL (2.8 mg, 0.012 mmol) de bis (bromoetil) éter, y se continuó la agitación a 80 °C. Después de 3.75 h de tiempo de reacción total, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyó con MeCN/DMSO/agua y se acidificó con ácido trifluoroacético (20 mL, 30 mg, 0.26 mmol). La mezcla así obtenida se sometió a purificación por HPLC repetida (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar el producto deseado rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-

(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8a-ol (Cpd. N° 199F) como su sal de TFA. Rendimiento: 2.5 mg (0.0035 mmol, 12% en 2 etapas), sólido blanco; MS (ESI) m/z 601.4[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.91 (b, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16-7.06 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.82-6.74 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.21-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90-3.19 (m, 12 H, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H).

Ejemplo 200

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 200F)





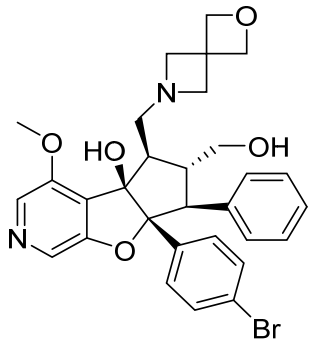
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 200F)

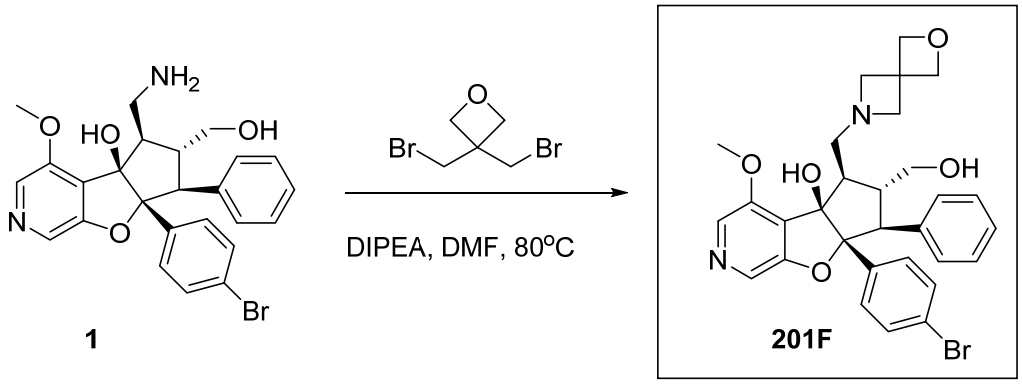
[0784] En un vial, rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (1, 29.4 mg, 0.0411 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.40 mL) y se añadió agua (0.04 mL) y zinc (0.8 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (24.5 mg, 0.209 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Luego se agregaron dppf (6.8 mg, 0.012 mmol) y Pd2dba3 (5.6 mg, 0.0062 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos, luego se selló el vial y se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, y se filtró de nuevo. El filtrado y el precipitado se sometieron

por separado a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar la sal de TFA del producto deseado rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-8-(morfolinometil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 200F) como un sólido blanco. Rendimiento: 7.0 mg, 26%; MS (ESI) m/z 539.4[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.95 (b, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (bd, 2H), 7.36 (b, 2H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.82 6.75 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.23-4.02 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.79-3.24 (m, 11H; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H).

Ejemplo 201

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 201F)





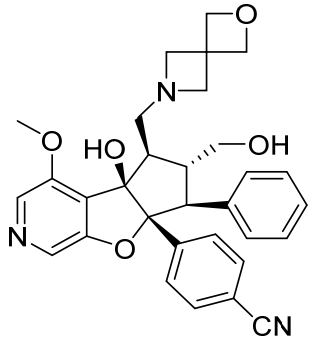
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 201F)

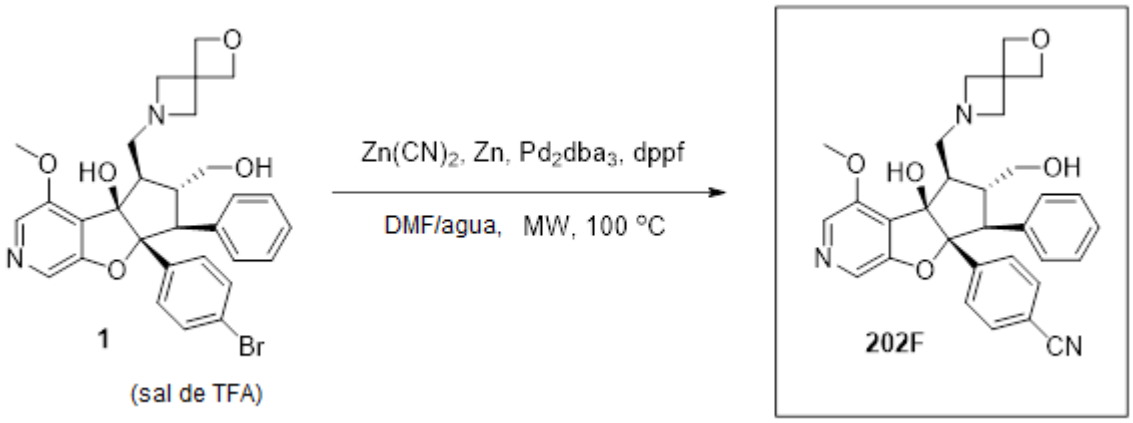
[0785] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-7-(hidroxil-metil)-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8a-ol (1, 51 mg, 0.10 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.60 mL) se añadió N, N-diisopropiletilamina (0.060 mL, 45 mg, 0.34 mmol) y 3,3-bis(bromometil)oxetano (17 µL, 32 mg, 0.13 mmol) en 0.2 mL de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 3 h, se añadió otros 6 µL (0.01 g, 0.05 mmol) de bis (bromoetil) oxetano. Después de otra hora, se añadió otros 3 µL (6 mg, 0.02 mmol) de bis(bromoetil)oxetano. Después de otros 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyó con MeCN/agua y se acidificó con ácido trifluoroacético (0.08 mL, 0.1 g, 1 mmol). La purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) proporcionó la sal de TFA

de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6).-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 201F) como un sólido blanco. Rendimiento: 31.8 mg, 45%; MS (ESI) m/z 579.4[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (b, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 5H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (b, 1H), 4.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.61-4.50 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H). 4.07 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 11.4 Hz, 5.1 Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H).

Ejemplo 202

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 202F)





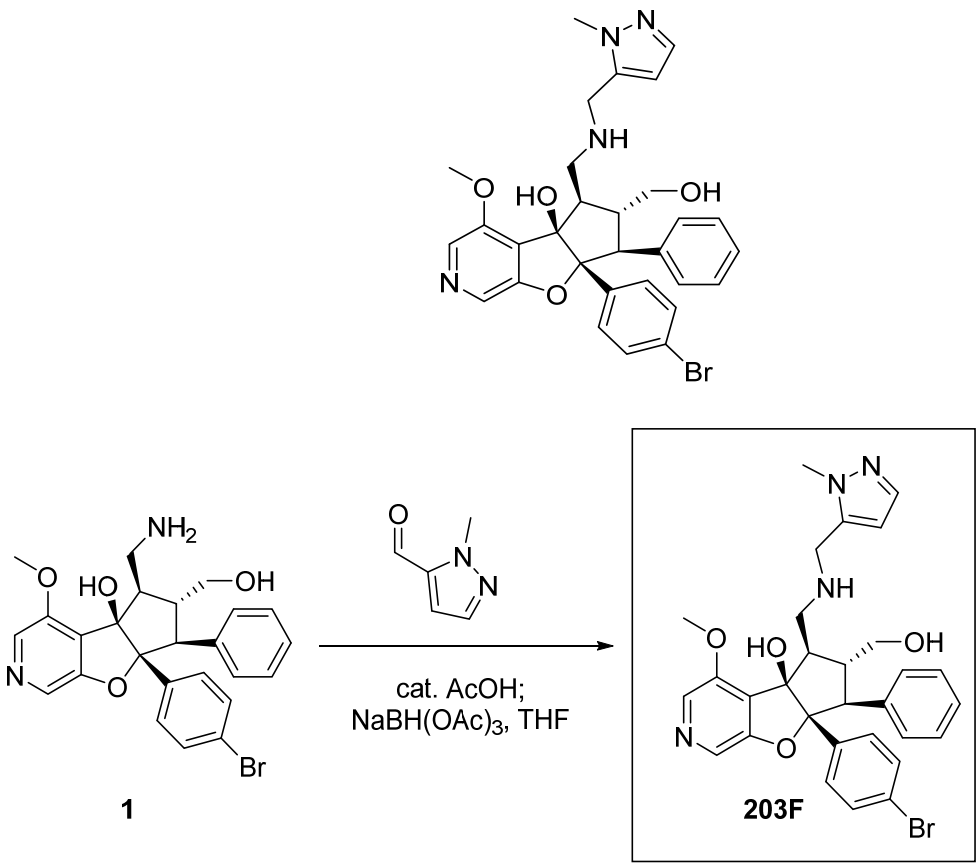
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil))-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 202F)

[0786] En vial de microondas rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 24.5 mg, 0.0353 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) y agua (0.07 mL) se añadió cianuro de zinc (21 mg, 0.18 mmol) y zinc (0.9 mg, 0.01 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (5.7 mg, 0.010 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4.7 mg, 0.0052 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para

proporcionar el compuesto rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 202F) como sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 7.4 mg, 33%, sólido blanco; MS (ESI) m/z 526.4[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (b, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.20 (b, 1H), 4.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.42 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H).

Ejemplo 203

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 203F)



Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5)il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 203F))

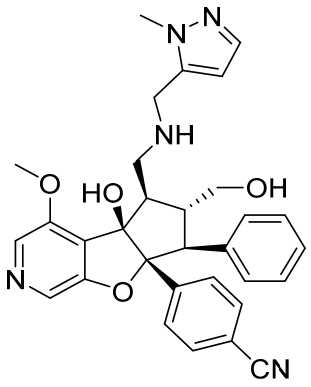
[0787] A una solución de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(aminometil)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) se añadió 2-metilpirazol-3-carbaldehído (12 µL, 13 mg, 0.12 mmol), ácido acético (1.2 µL, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aproximadamente 80 mg). La mezcla se agitó durante 30 min.

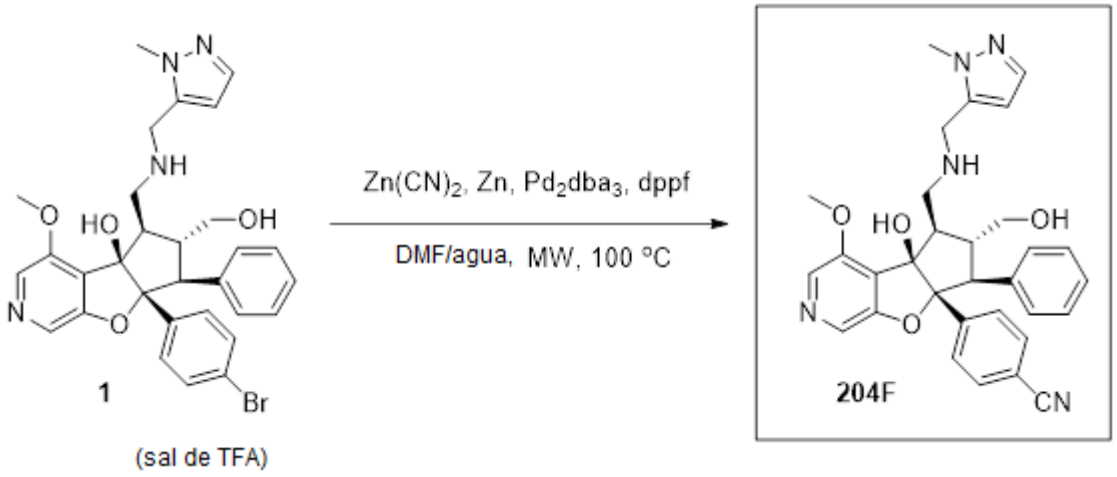
Luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0.40 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió otros 3 µL (3 mg, 0.03 mmol) de 2-metilpirazol-3-carbaldehído. Después de otros 30 minutos, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recolectó en MeCN/DMSO/agua y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/H2O + 0.1% TFA) para proporcionar el producto rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil) amino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 203F) como su sal de TFA. Rendimiento: 40.5 mg (0.0574 mmol, 57%), sólido blanco; MS (ESI) m/z 591.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (b, 1H), 8.52 (b, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H) , 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14-7.08 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.52 (b, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 2.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H).

Ejemplo 204

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metilo)amino)metil)-7-

fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 204F)





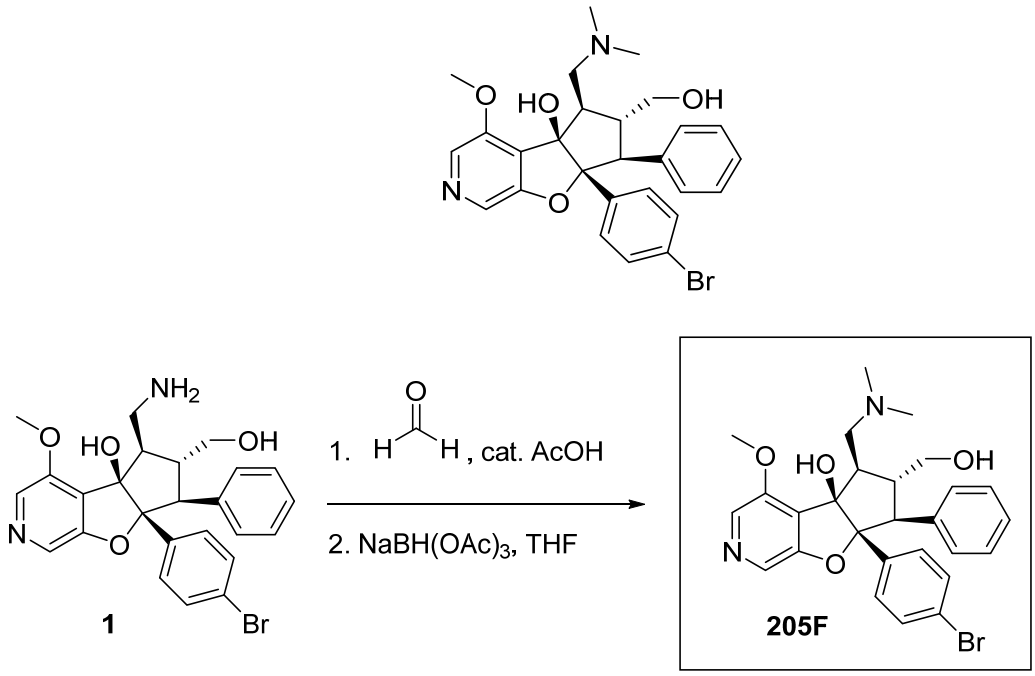
Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il))metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. 204F)

[0788] En un vial de microondas, rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H)-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-

4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 29.7 mg, 0.0421 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (25 mg, 0.21 mmol) y zinc (1 mg, 0.02 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (6.6 mg, 0.012 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5.5 mg, 0.0060 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar el compuesto rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-5-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil) amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 204F) como su sal de TFA. Rendimiento: 13.3 mg, 48%, sólido blanco; MS (ESI) m/z 538.6[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (b, 1H), 8.66 (b, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (bd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,59 (b, 1H), 4.64-4.47 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.2, 2.6, 1H), 3.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.12 □3.03 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H).

Ejemplo 205

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 205F)



Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 205F)

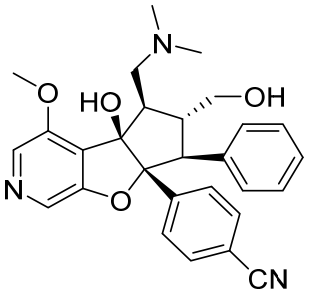
[0789] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-b]piridin-8a-ol (1, 50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) se añadió formaldehído (solución al 37% en agua, 30 µL, 33 mg, 0.41 mmol), ácido

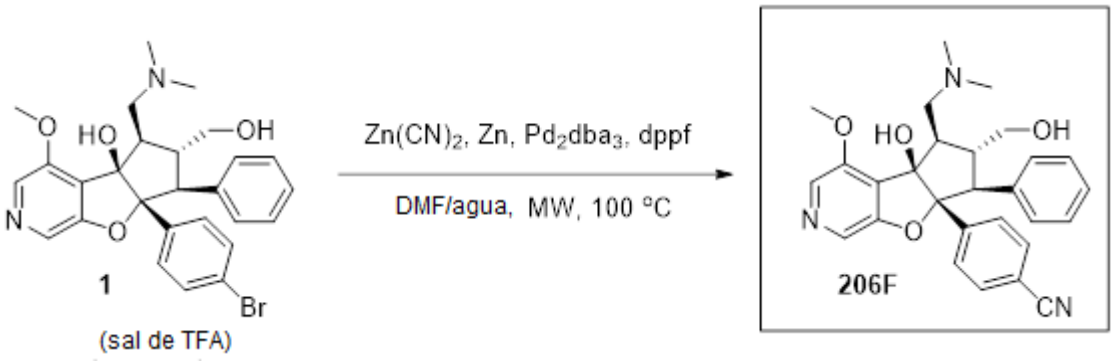
acético (1.2 µL, 1.3 mg, 0.021 mmol) y tamices moleculares (aproximadamente 80 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0.40 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recolectó en MeCN/DMSO/agua + unas pocas gotas de TFA. La purificación por HPLC preparativa (C18, MeCN/H_2O + TFA al 0.1%) proporcionó rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 205F) como la sal de TFA. Rendimiento: 25.1 mg (0.0393 mmol, 39%), sólido blanco; MS (ESI) m/z 525.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (b, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.08 (m, 5H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.91 (b, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H).

Ejemplo 206

Rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F)





Síntesis de rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F)

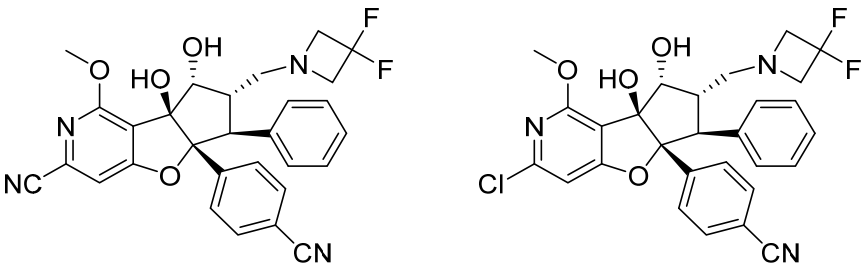
[0790] En un vial de microondas, rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((dimetilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (1, 19.4 mg, 0.0303 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) y agua (0.07 mL). Se añadió cianuro de zinc (18 mg, 0.15 mmol) y zinc (0.8 mg, 0.01 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (4.9

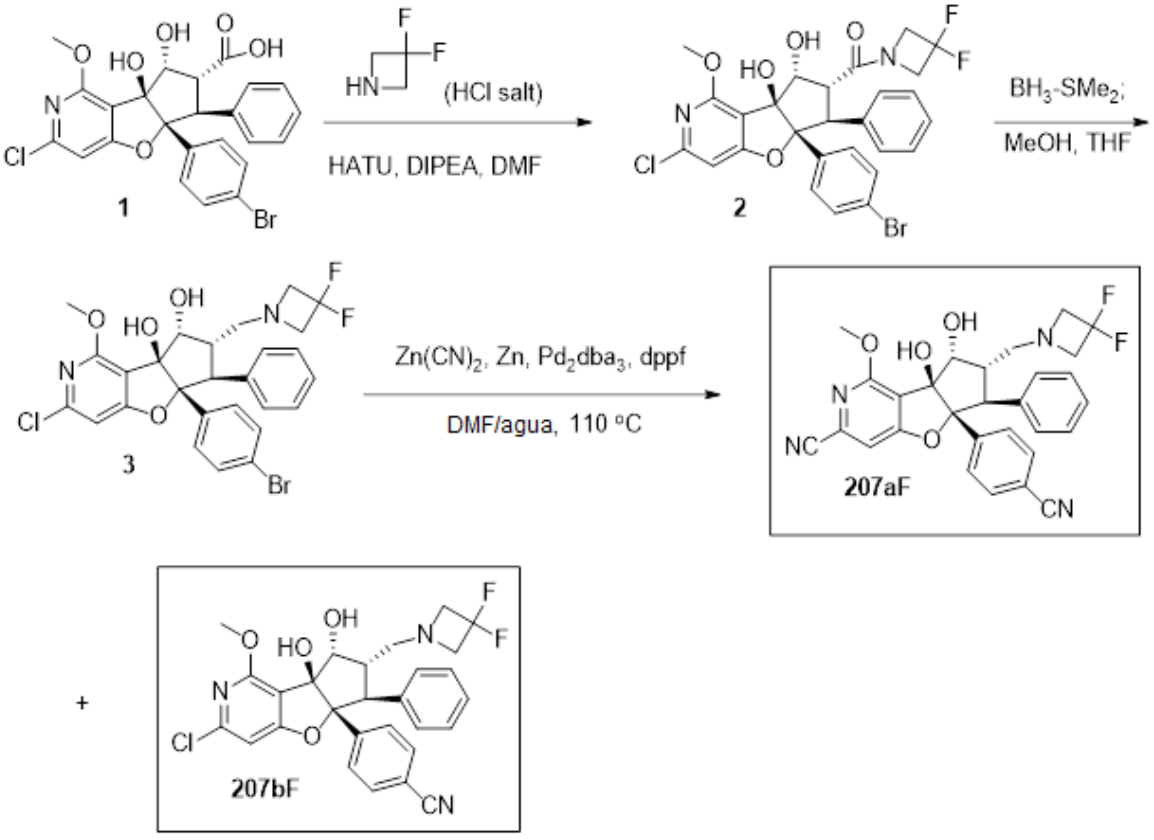
mg, 0.0088 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4.1 mg, 0.0044 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, luego se incubó a 100 °C durante 2 h en total. La mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, y se filtró de nuevo. Tanto el filtrado como el precipitado contenían el producto deseado y se sometieron por separado a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar el producto deseado rac-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((dimetilamino)metil)-4b-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 206F) como su sal de TFA. Rendimiento global: 11.6 mg, 65%, sólido blanco; MS (ESI) m/z 472.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (b, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, 2 H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.23 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H).

Ejemplo 207

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 207aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 207bF)





Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-

6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (2)

[0791] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 41 mg, 0.077 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.70 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón se añadió HATU (32 mg, 0.084 mmol). Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (34 uL, 25 mg, 0.20 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió otros 34 uL (25 mg, 0.20 mmol) de DIPEA, seguido de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (30 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez. Luego, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-5,5% en diclorometano) dio 53.5 mg de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1)-il)metanona (2) como una espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI) m/z 607.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0792] A una solución de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il) metanona (2) (material impuro obtenido en paso anterior, 53.5 mg) en THF (0.80 mL) a 0 °C se añadió complejo BH3-DMS en THF (2 M, 0.23 mL, 0.46 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Se observan aductos de borano del producto deseado. Se añadió cuidadosamente 1 mL de MeOH a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1.5 h. El producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex StrataTM-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la solución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), luego se eluyó el producto con NH_4OH al 5% (acuoso) en MeOH (3x)] para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3). Rendimiento: 27.4 mg (0.0461 mmol, 60% en 2 etapas); MS (ESI) m/z 593.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]-piridin-3-carbonitrilo (Cpd. N° 207aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo-[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 207bF)

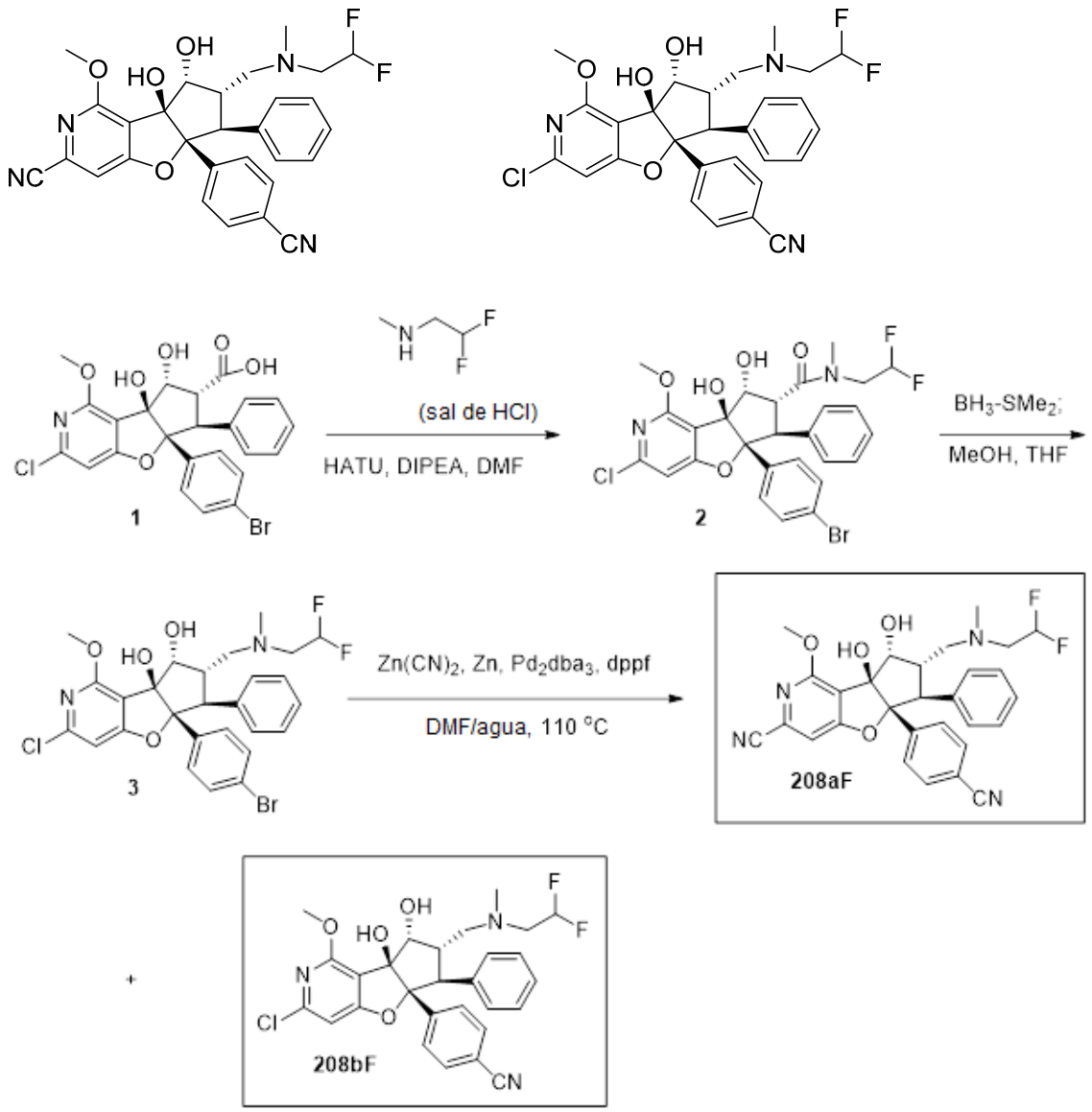
[0793] En un vial con tapa de rosca, rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il))metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (3, 27.4 mg, 0.0461 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.40 mL) y agua (0.04 mL), se añadió zinc (0.9 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (27 mg, 0.23 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Luego se añadió dppf (7.7 mg, 0.014 mmol) y Pd2dba3 (6.3 mg, 0.0069 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos, luego se selló el vial y se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar las sales de TFA de los productos deseados (Cpd. N° 207aF y Cpd N° 207bF) como

sólidos blancos. Rendimientos y datos analíticos: (Cpd. N° 207aF): 17.6 mg (0.0273 mmol, 59%); MS (ESI) m/z 531.4[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-6.99 (m, 5H), 5.97 (bs, 1H), 5.55 (b, 1H), 4.84-4.36 (m, 4H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.07-2.81 (m, 1H). (Cpd. N° 207bF): 5.1 mg (0.0078 mmol, 17%); MS (ESI) m/z 540.2[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14-6.98 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.43 (b, 1H), 4.99-4.02 (b, 4H), 4.47 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.32-3.13 (b, 2H), 3.04-2.77 (b, 1H).

Ejemplo 208

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 208aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 208bF)



Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2)

[0794] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 40 mg, 0.075 mmol) en N,N-dimetilformamida

(0.70 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se añadió HATU (31 mg, 0.082 mmol). Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (33 µL, 24 mg, 0.19 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió otros 33 µL (24 mg, 0.19 mmol) de DIPEA, seguido de clorhidrato de 2,2-difluoro-N-metil-etanamina (29.6 mg, 0.225 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc y lavado con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez, y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-5% en diclorometano) dio 49 mg de material que contenía el producto rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2) como una espuma naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI) m/z 609.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)(metil)amino) metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0795] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2) (material impuro obtenido en el paso anterior, 49 mg) en THF (0.75 mL) a 0 °C se añadió complejo BH3-DMS en THF (2 M, 0.22 mL, 0.44 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Luego se añadió cuidadosamente 1 mL de MeOH a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex StrataTM-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la solución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), luego el producto se eluyó con NH_4OH al 5% en MeOH (3x)] para proporcionar el producto deseado de rac-5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil) (metil) amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3). Rendimiento: 30.6 mg (0.0514 mmol, 69% en 2 etapas), sólido blanco; MS (ESI) m/z 595.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)-metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo (Cpd. N° 208aF)

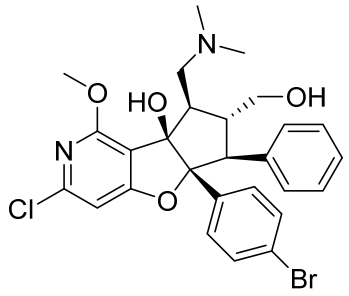
rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 208bF)

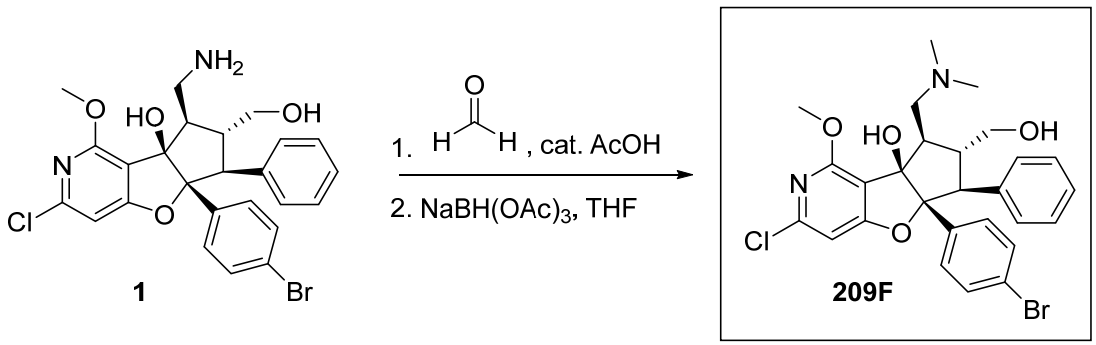
[0796] En un vial de microondas, rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (3, 30.6 mg, 0.0514 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.40 mL) y agua (0.04 mL) y zinc (1.2 mg, 0.018 mmol) y cianuro de zinc (30.2 mg, 0.257 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Se añadió Dppf (8.6 mg, 0.016 mmol) y Pd2dba3 (7.3 mg, 0.0080 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos, luego se selló el vial, luego se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA) para proporcionar los productos deseados rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 208aF y Cpd. N° 208bF) como las correspondientes sales de TFA. Rendimientos y datos analíticos: (Cpd. N° 208aF): 17.2 mg (0.0266 mmol, 52%), sólido blanco; MS (ESI) m/z 533.3$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-6.99 (m, 5H), 6.43 (bt, J

= 54 Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.59 (b, 1H), 5.20-4.00 (b, 2H), 4.66 (b, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.9 Hz, 1H). [Los protones restantes aparecen como señales amplias entre 3.75 y 2.50 ppm, parcialmente superpuestas con el pico del agua]. (Cpd. N° 208bF): 4.4 mg (0.0067 mmol, 13%), sólido blanco; MS (ESI) m/z 542.2[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14-6.98 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.70-6.10 (b, 1H), 5.77 (bs, 1H), 5.70-5.00 (b, 1H), 4.58 (b, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (d, J = 13.9 Hz, 1H) [Los protones restantes aparecen como señales amplias entre 5.00 y 2.50 ppm, parcialmente superpuestas con el pico de agua].

Ejemplo 209

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 209F)





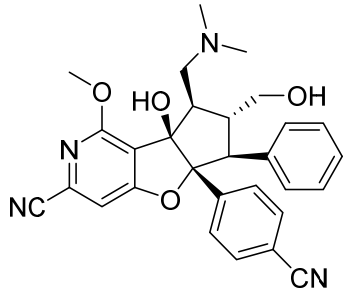
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 209F)

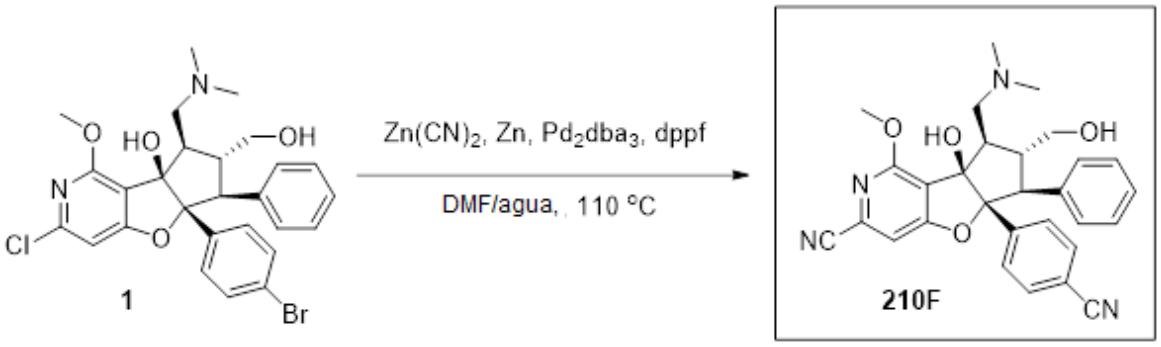
[0797] A una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (1, 224 mg, 0.421 mmol) en THF (5 mL) se añadió formaldehído (37% en agua) (0.34 mL, 1.7 mmol), ácido acético (9 µL, 9 mg, 0.2 mmol) y tamices moleculares (aproximadamente 0.5 g). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (358 mg, 1.69 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso), y la mezcla se extrajo (3 x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Purificación por HPLC preparativa (C18, MeCN/agua + TFA al 0.1%; las fracciones del producto se combinaron y liofilizaron, el sólido blanco esponjoso así obtenido se recolectó en unos

pocos mL de MeCN, se congeló y se liofilizó nuevamente para eliminar el agua) proporcionó rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (Cpd. N° 209F) como la sal de TFA. Rendimiento: 143 mg, 50%, sólido blanco; MS (ESI) m/z 559.2[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (b, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.10-5.70 (b, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.51 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.21 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.07 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H).

Ejemplo 210

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 210F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 210F)

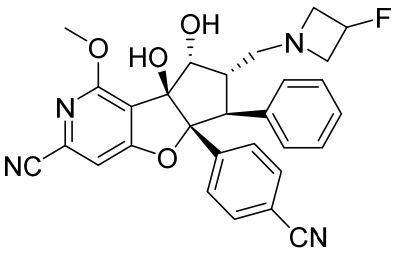
[0798] En un vial, rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((dimetilamino)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (1) (aproximadamente 86% de pureza por LCMS, 18.7 mg, 0.0287 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida (0.40 mL) y agua (0.04 mL), y se añadió zinc (1 mg, 0.02 mmol) y cianuro de zinc (20.8 mg, 0.177 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Luego se añadió dppf (5.6 mg, 0.010 mmol) y Pd2dba3 (4.7 mg, 0.0051 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos, luego se selló el vial, luego se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO y se filtró.

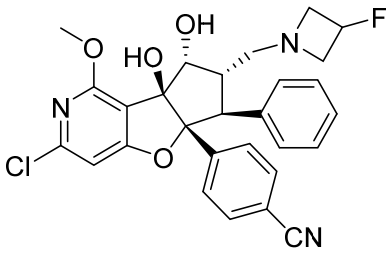
El filtrado contenía parte del producto de bis-CN y una impureza de CN/proteo (a juzgar por LCMS, que resulta de proteo-debromination o proteo-decloración). El precipitado consistió en gran parte en producto (juzgado por LCMS). El precipitado y el filtrado se sometieron por separado a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA). La purificación por HPLC del filtrado proporcionó 9.1 mg de una mezcla del producto deseado y la impureza de CN/proteo como sales de TFA (inseparable) como un sólido blanco. La purificación por HPLC del precipitado proporcionó 1.5 mg de una mezcla del producto deseado y la impureza de CN/proteo como sales de TFA (inseparable) en forma de un sólido blanco, además de 6.2 mg (0.010 mmol, 35%) de la sal de TFA pura de Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 210F) como un sólido higroscópico blanco; MS (ESI) m/z 497.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (b, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.06 (b, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.84-3.74 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.16 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.08 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.86-2.76 (m, 1H). [Los protones restantes se oscurecen por el pico de agua].

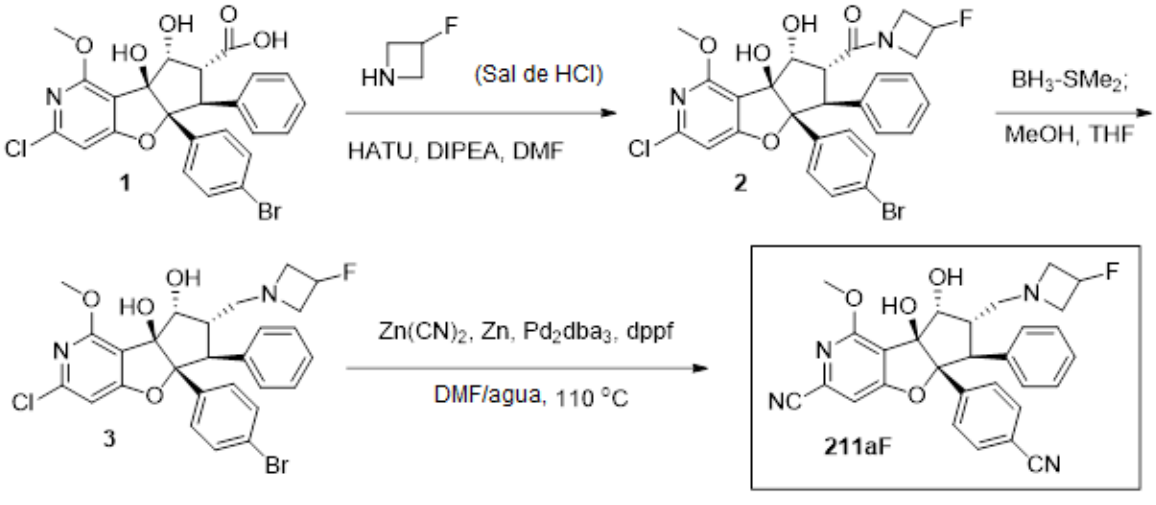
Ejemplo 211

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 211aF)

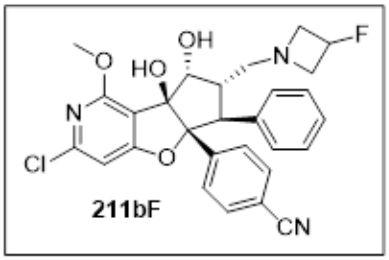
Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 211bF)







+



Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona (2)

[0799] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 50 mg, 0.094 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón se añadió HATU (40 mg, 0.11 mmol). Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (42 µL, 31 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió otros 42 µL (31 mg, 0.24 mmol) de DIPEA, seguido de clorhidrato de 3-fluoroazetidina (31 mg, 0.28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc una vez. Luego, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0-5% de MeOH/diclorometano) proporcionó 63.6 mg del producto todavía impuro de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-fluoroazetidin-1-

il) metanona (2) como una espuma blanca, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 589.1[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0800] A una solución de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-fluoroazetidin-1-il) metanona (2, 63.6 mg del producto impuro de la etapa anterior) en THF (0.80 mL) a 0 °C se añadió complejo BH3-DMS en THF (2 M, 0.28 mL, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Aductos de borano del producto deseado se observaron por LCMS. Se añadió cuidadosamente 1 mL de MeOH a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 h, luego a temperatura ambiente durante 1 h más. El producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex StrataTM-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la solución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), luego el producto se eluyó con NH_4OH al 5% en MeOH (3x)]. El producto así obtenido de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3) se purificó por cromatografía en columna (SiO_2,

0-5% de MeOH/diclorometano). Rendimiento: 34.7 mg (0.060 mmol, 64% en 2 etapas); MS (ESI) m/z 575.1[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 211aF)

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 211bF)

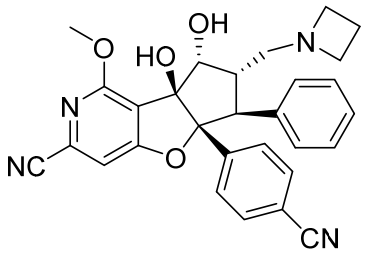
[0801] En un vial, rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3, 31.8 mg, 0.0552 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.50 mL) y agua (0.05 mL), y zinc (1.2 mg, 0.018 mmol) y cianuro de zinc (33 mg, 0.28 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Luego se añadió dppf (9.2 mg, 0.017 mmol) y Pd2dba3 (7.6 mg, 0.0083 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos, luego se selló el vial y se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DMSO/MeCN y se filtró, y el filtrado se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA,

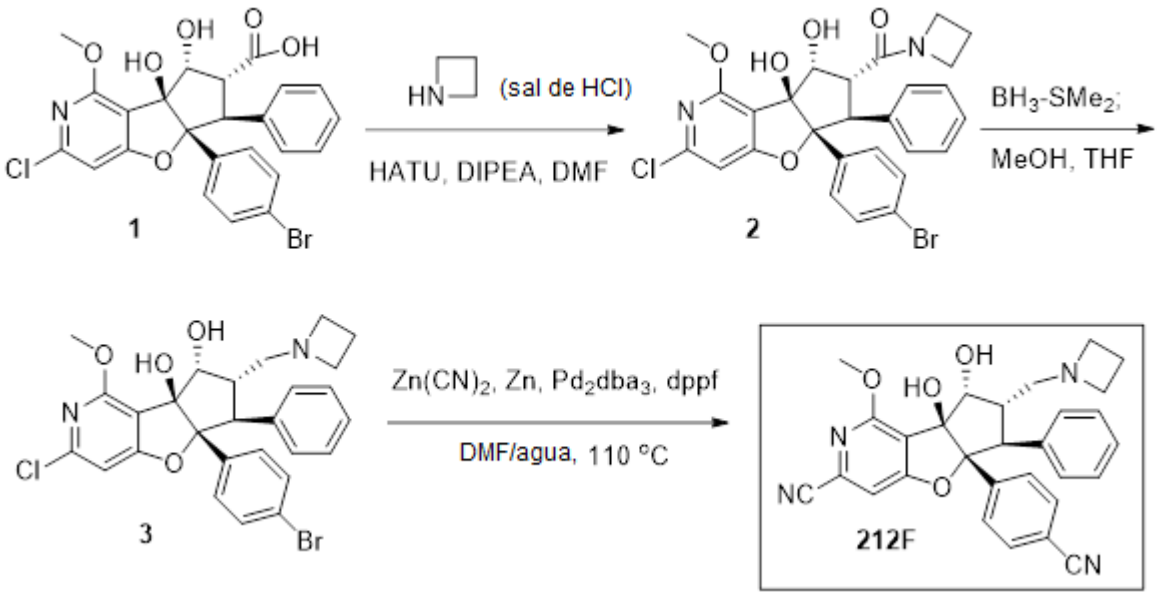
fracciones de producto combinadas y liofilizadas) para proporcionar los productos deseados de rac-(5aR,6S , 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 211aF) y rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 211bF) como sus sales de TFA diastereoméricas (cis/trans amonio-H con respecto a F, dr aproximadamente 1:1). Rendimientos y datos analíticos: (Cpd. N° 211aF) (mezcla aproximadamente 1:1 de sales de TFA diastereoméricas): 20.1 mg (0.0321 mmol, 58%), sólido blanco; MS (ESI) m/z 513.3$[M+1]^+$. Los compuestos 211aF y 211bF parecen existir como sales de TFA diastereoméricas (dr aproximadamente 1:1, es decir, protones de amonio cis y trans con respecto a F en cada caso). Además de esto, el ensanchamiento observado de la señal obstaculizó el análisis detallado de ^{1}H-NMR. Por lo tanto, en lo que sigue solo se enumeran las señales de NMR características seleccionadas. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (b, 0.5H), 9.90 (b, 0.5H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16-6.97 (m, 5H), 6.01 (s, 0.5 H), 5.99 (s, 0.5 H), 5.70 (b, 0.5 H), 5.59 (b, 0.5 H), 5.52-5.26 (m, 1H), 3.92 (s, 3H). [Los protones restantes

aparecen como señales amplias entre 4.80 y 2.60 ppm.]. (Cpd. N° 211bF) (aproximadamente una mezcla 1:1 de sales de TFA diastereoméricas): 2.3 mg (0.0036 mmol, 7%), sólido blanco; MS (ESI) m/z 522.4[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.44 (b, 0.5H), 9.72 (b, 0.5H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.17-6.93 (m, 6H), 5.84 (bs, 0.5 H), 5.82 (s, 0.5H), 5.53 (bd, J = 6.3 Hz, 0.5 H), 5.43 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 5.52-5.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). [Los protones restantes aparecen como señales amplias entre 4.75 y 2.80 ppm.]

Ejemplo 212

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 212F)





Síntesis de rac-azetidin-1-il((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metanona (2)

[0802] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 50 mg, 0.094 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón se añadió HATU (40 mg, 0.11 mmol). Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (42 µL, 31 mg, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió otros 42 µL (31 mg, 0.24 mmol) de DIPEA, seguido de clorhidrato de azetidina (26 mg, 0.28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Luego la mezcla se diluyó con acetato

de etilo y se lavó con salmuera. La fase se volvió a extraer con EtOAc una vez. Luego, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, MeOH al 0-5%/diclorometano) produjo 58.7 mg del producto todavía impuro de rac-azetidin-1-il((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil))-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metanona (2) como una espuma blanca; MS (ESI) m/z 571.2$[M+1]^+$. Este material se usó sin purificación adicional.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0803] A una solución de rac-azetidin-1-il((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)metanona (2, 58.7 mg de producto impuro del paso anterior) en THF (0.80 mL) a 0 °C se añadió complejo BH3-DMS en THF (2 M, 0.28 mL, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Aductos de borano del producto deseado se observaron por LCMS. Se añadió cuidadosamente 1 mL de MeOH a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 h, luego a temperatura ambiente durante otras 2 h. A continuación, el producto se aisló usando extracción de intercambio iónico [Phenomenex StrataTM-X-C; la

columna se lavó con agua, se cargó la solución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), luego el producto se eluyó con NH_4OH al 5% en MeOH (3x)]. El material así obtenido se volvió a purificar por cromatografía en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH/diclorometano) para proporcionar el producto deseado de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 14.1 mg (0.0253 mmol, 27%, 2 etapas); MS (ESI) m/z 557.3$[M+1]^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 212F)

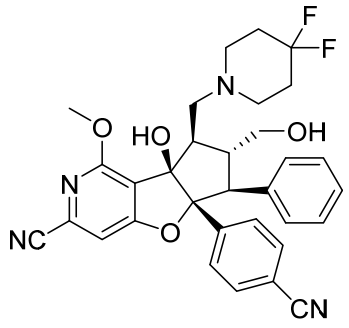
[0804] En un vial, rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3, 14.1 mg, 0.0253 mmol) se disolvió en N,N-se añadió dimetilformamida (0.40 mL) y agua (0.04 mL) y zinc (0.8 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (15 mg, 0.13 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Luego se agregaron dppf (4.2 mg, 0.0076 mmol) y Pd2dba3 (3.5 mg, 0.0038 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos,

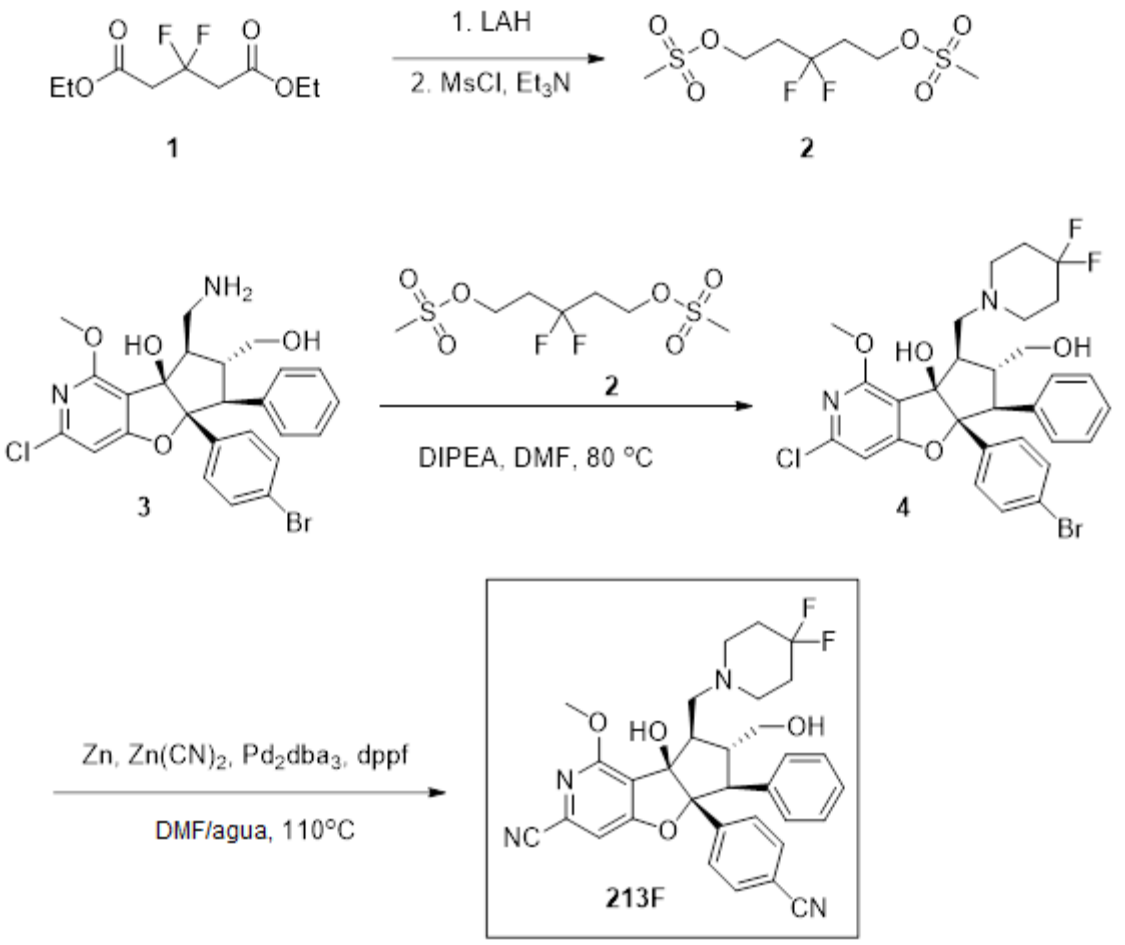
luego se selló el vial y se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se diluyó con DMSO/MeCN y se filtró, y el filtrado se sometió a purificación por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA; las fracciones del producto se combinaron y liofilizaron) para proporcionar 4.8 mg de producto ligeramente impuro de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 14) como sal de TFA que contiene pequeñas cantidades (aproximadamente 10%) del producto monocianado y 4.7 mg (31%) de la sal de TFA pura de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(azetidin-1-ilmetil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanco; Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/IPA/TEA (60:40:0.2). Pico 1 (Cpd. N° 212F, 505 mg), Rt = 2.03 min, ee: 98.76%, $[\alpha]^D$-101° (c 0.40, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 495.16$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.54-7.50 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08-7.07 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (bs, 4H), 2.95 (bs, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.03 (bs, 1H). Pico 2 (455 mg), Rt = 3.77 min, ee: 99.50%, $[\alpha]^D$ + 120.2° (c 0.25, $CHCl_3$); MS

(ESI) m/z 495.16[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.54-7.50 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (bs, 4H), 2.95 (bs, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 1H).

Ejemplo 213

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 213F)





Síntesis de 3,3-difluoropentane-1,5-diil dimetanosulfonato (2)

[0805] [1] Reducción de éster: a una solución de 3,3-difluoropentanodioato de dietilo (1, 142 mg, 0.632 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C se añadió LAH (57 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2.5 h, se añadió 0.3 mL de agua a 0 °C, seguido de 0.3 mL de NaOH al 12,5% (acuoso) y aprox. 500 mg de Na_2SO_4. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se filtró (enjuagó con THF) y se concentró para dar 103 mg de 3,3-difluoropentano-1,5-diol como un aceite turbio, que se usó sin purificación

adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (dt, J = 6.9, 5.1 Hz, 4H), 2.06 (tt, J = 17.0, 6.9 Hz, 4H).

[0806] [2] Metilación: a una solución de 3,3-difluoropentano-1,5-diol (103 mg del producto crudo obtenido en la etapa anterior) en diclorometano (4.2 mL) a-78 °C se añadió trietilamina (0.35 mL, 0.25 g, 2.5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.12 mL, 0.18 g, 1.6 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se calentó a 0 °C y se agitó durante 1.5 h adicionales. A continuación, la reacción se inactivó (agua) y la mezcla se extrajo (3x diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se recolectó en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 192 mg de 3,3-difluoropentano-1,5-diil dimetanosulfonato (2) como un aceite amarillento, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 3.05 (s, 6H), 2.41 (tt, J = 16.1, 6.4 Hz, 4H).

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (4)

[0807] Una solución de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (3, 30 mg, 0.056 mmol), N,N-diisopropiletilamina (36 µL, 27 mg, 0.21 mmol) y (3,3-difluoro-5-metilsulfoniloxi-pentil)metanosulfonato (2, 22 mg, 0.074 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.60 mL) se agitó a 80 °C. Después de 5 h, se añadió otros 36 µL (27 mg, 0.21 mmol) de DIPEA y 20 mg (0.067 mmol) de bis-mesilato (2) en 0.30 mL de N,N-dimetilformamida, y se continuó la agitación a 80 °C. Después de 7 h en total, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló por extracción de intercambio iónico como una mezcla con SM y otras aminas [Phenomenex StrataTM-X-C; la columna se lavó con agua, se cargó la solución del producto, se lavó con agua (3x), MeCN (3x), MeOH (3x), luego el producto se eluyó con NH_4OH al 5% en MeOH (3x)]. La mezcla de producto así obtenida (23 mg) de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il))metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (4), se usó en el paso siguiente sin más purificación.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil)-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

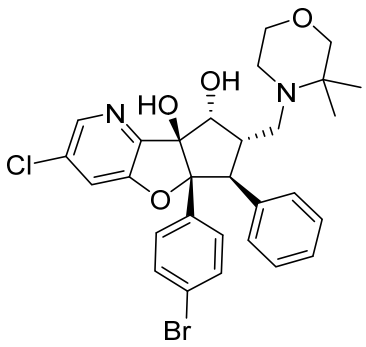
ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 213F)

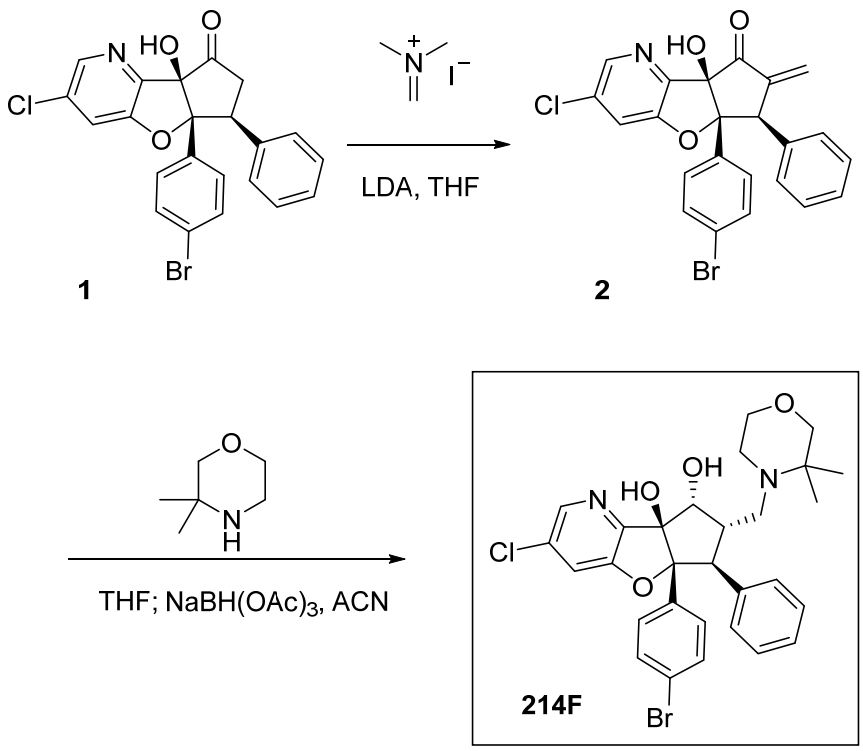
[0808] En un vial, rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8a-ol (4, 23 mg obtenido en la etapa anterior) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0.40 mL) y agua (0.04 mL), y se añadió zinc (0.9 mg, 0.01 mmol) y cianuro de zinc (22 mg, 0.19 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 minutos. Luego se añadió dppf (6.1 mg, 0.011 mmol) y Pd2dba3 (5.1 mg, 0.0056 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante otros 5 minutos, luego se selló el vial, luego se colocó en un bloque calefactor precalentado (110 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró, se diluyó con MeCN, DMSO y agua, se filtró de nuevo y se sometió a purificación repetida por HPLC (C18, MeCN/agua + 0.1% de TFA). El producto así obtenido (base libre) se purificó finalmente por TLC preparativa (SiO_2, diclorometano/MeOH al 2%) para proporcionar el producto deseado puro rac-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-cianofenil))-8-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-8a-hidroxi-7-(hidroximetil)-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N°

213F). Rendimiento: 2.0 mg (6%, 2 etapas), sólido blanco; MS (ESI) m/z 573.4[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (bd, 2H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.10-5.90 (b, 1H), 5.88 (b, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.15-2.63 (b, 8H), 2.14-1.92 (b, 4H).

Ejemplo 214

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 214F)





Síntesis de rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2)

[0809] Una solución agitada de rac-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (1, 95 mg, 0.008 mmol) en THF (3 mL) se enfrió a -78 °C y diisopropilamida de litio (1.95 M en THF, 0.43 mL, 0.85 mmol) se añadió lentamente. Después de 15 minutos, se añadió yoduro de dimetil(metileno)amonio (192 mg, 1.04 mmol) en 1 porción. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de acetato de

etilo y 10 mL de bicarbonato sódico acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. El material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionó rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2) en forma de un sólido de color tostado. Rendimiento: 55 mg, 56%; LCMS (ESI) m/z 469.5$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino) metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 214F)

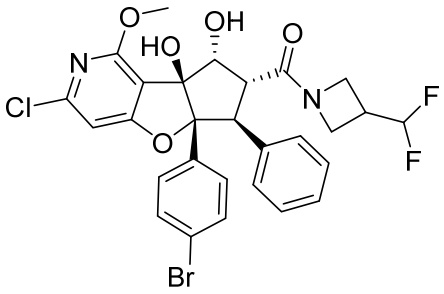
[0810] Rac-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8a-hidroxi-7-metileno-6-fenil-5a,6,7,8a-tetrahidro-8H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-ona (2, 26.0 mg, 0.07 mmol) se disolvió en THF (0.3 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. El solvente se eliminó luego bajo una corriente de nitrógeno. El residuo oleoso se recolectó en acetonitrilo (0.3 mL) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía triacetoxiborohidruro sódico (44 mg, 0.21 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. El material acuoso se

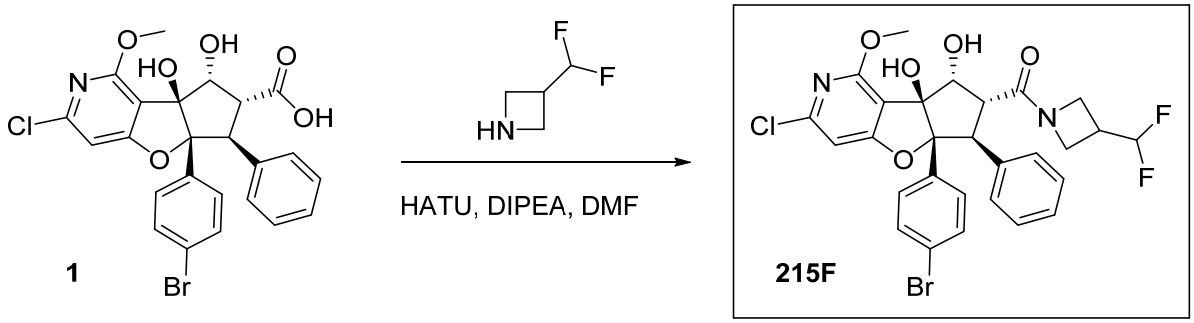
extrajo con acetato de etilo 3 veces, y el material orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC. Las fracciones que contenían el producto se pasaron a continuación a través de una columna de intercambio iónico, lavando primero el material con agua, luego con metanol y luego con acetonitrilo. El producto se eluyó luego con una solución de metanol:diclorometano: NH_4OH acuoso (75:20:5), y el solvente se evaporó por rotación. El residuo se recolectó en una mezcla de agua/acetonitrilo, se congeló y se liofilizó para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-dimetilmorfolino) metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 214F) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.9 mg, 17%; LCMS (ESI) m/z 586.5$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 7H), 5.92 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6H), 3.88 (d, J = 12Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 4H) 2.73-2.62 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Ejemplo 215

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 215F)





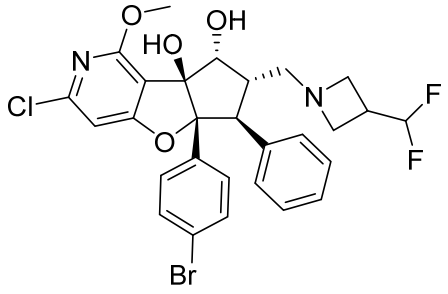
Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il) metanona (Cpd. N° 215F)

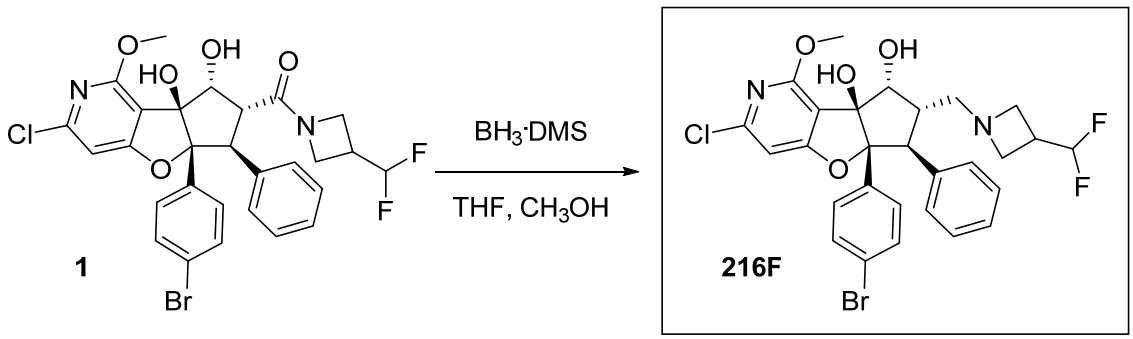
[0811] A una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 0.08 g, 0.14 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.76 mL) se añadió gota a gota HATU (55.8 mg, 0.14 mmol) y luego N,N diisopropilamina (0.12 mL, 0.70 mmol) 2 minutos más tarde. Se añadió clorhidrato de 3-(difluorometil) azetidina (60.2 mg, 0.42 mmol) en 1 porción. Después de 65 minutos, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se lavó la fase orgánica

con agua 2x y salmuera 1x. El material orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se centrifugó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidina-1-il) metanona (Cpd. N° 215F) como un sólido blanco. Rendimiento: 82 mg, 94%; LCMS (ESI) m/z 621.3, 623.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04-6.93 (m, 5H), 6.93-6.84 (m, 3H), 6.30 (t, J = 56 Hz, 1H) 5.57 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.53-4.22 (m, 3H), 3.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 6H).

Ejemplo 216

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 216F)





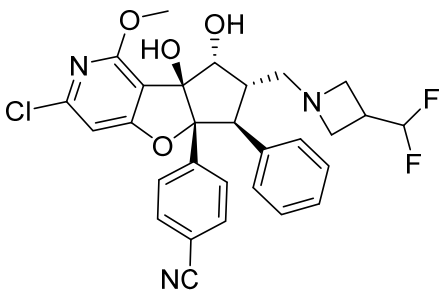
Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil)azetidin-1-il) metanona (Cpd. N° 216F)

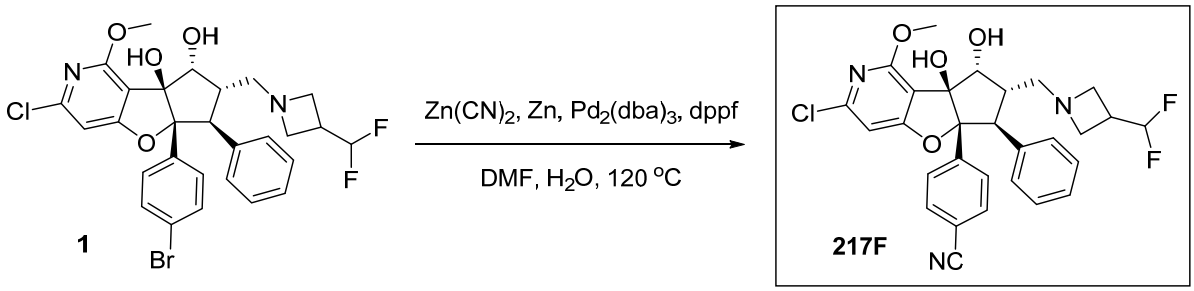
[0812] A una solución agitada de Rac-[(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[1,2-d]piridin-7-il]-[3-(difluorometil) azetidin-1-il] metanona (0.08 g, 0.13200 mmol) en THF (2 mL) se añadió borano metilsulfanilmetano (2.0 M en THF, 0.66 mL, 1.32 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se calentó a 40 °C. Después de 14 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente metanol (1.7 mL). Posteriormente, la reacción se calentó a 70 °C. Después de 3.5 horas, la maceta se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se centrifugó y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, eluyendo con metanol dos veces, acetonitrilo dos veces, y luego eluyendo el producto con un sistema solvente MeOH: NH_4OH: diclorometano (75:5:20). El solvente se eliminó a vacío para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-

5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3-(difluorometil) azetidin-1-il)metanona (Cpd. N° 216F) como una espuma blanca. Rendimiento: 57 mg, 71%; LCMS (ESI) m/z 607.1, 609.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.24-7.15 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 5H), 7.02-6.89 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.16 (td, J = 60 Hz, 5.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 10 H), 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H).

Ejemplo 217

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 217F)





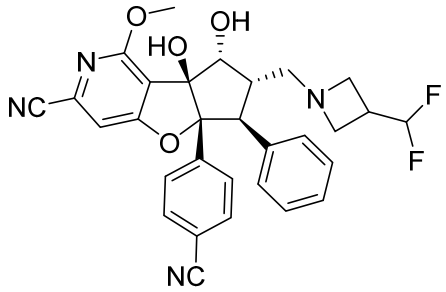
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 217F)

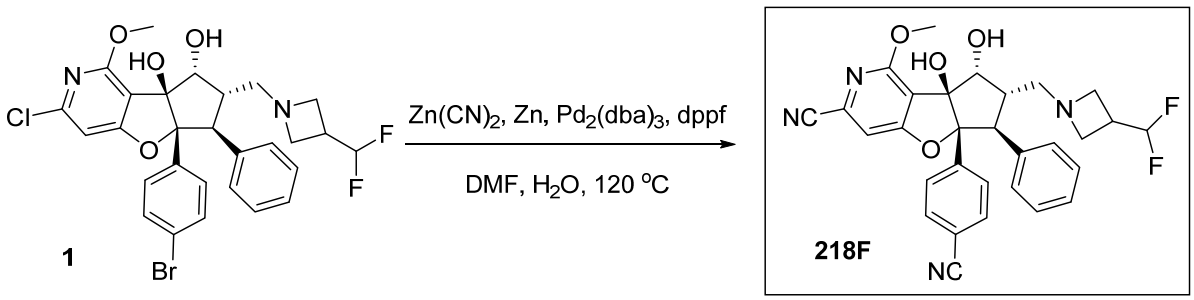
[0813] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 0.03 g, 0.046 mmol), dicianozinc (32.45 mg, 0.276 mmol), dppf (20.4 mg, 0.037 mmol) y zinc (2.9 mg, 0.046 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.460 mL) y agua (0.040 mL). La mezcla se burbujeó con un globo de argón durante 5 minutos y luego se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16.8 mg, 0.018 mmol) y la reacción se agitó en un bloque calefactor a 120 °C. Después de 90 minutos, la olla se enfrió a la habitación

temperatura. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró a través de Celite y el solvente volátil se eliminó a vacío. El residuo se recolectó en DMSO y se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((3-(difluorometil) azetidin-1-il) metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il) benzonitrilo (Cpd. N° 217F). Rendimiento: 3.8 mg, 13%; LCMS (ESI) m/z 554.4, 556.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7.13-6.99 (m, 6H), 6.99-6.92 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.03 (td, J = 56 Hz, 4.2 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.75 (bs, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.03 (bs, 1H), 2.74 (bs, 1H).

Ejemplo 218

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 218F)





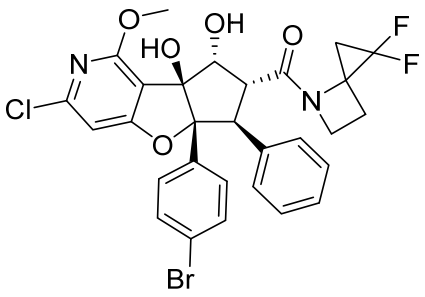
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo (Cpd. N° 218F)

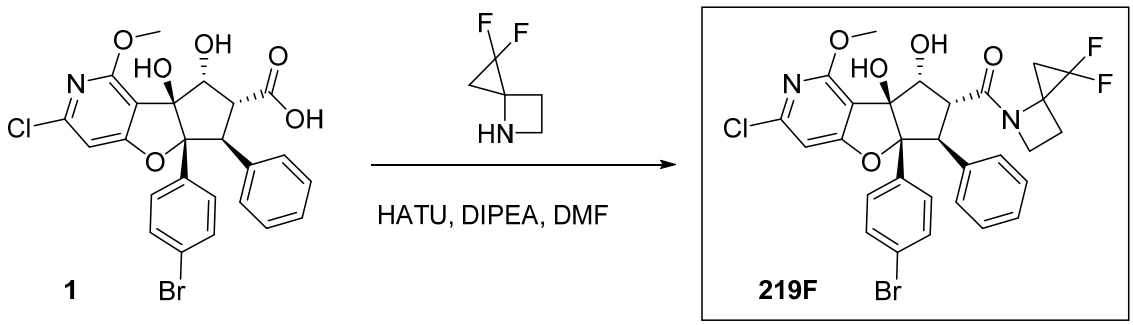
[0814] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3-(difluorometil)azetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 0.03 g, 0.04600 mmol), dicianozinc (32.4 mg, 0.276 mmol), dppf (20.4 mg, 0.037 mmol) y zinc (2.9 mg, 0.046 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0.460 mL) y agua (0.040 mL). La mezcla se burbujeó con un globo de argón durante 5 minutos, luego se añadió Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16.8 mg, 0.0180 mmol) y la reacción se agitó en un bloque calefactor a 120 °C. Después de 90 minutos, la maceta se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró a través de Celite y el solvente volátil se eliminó a vacío. El residuo se recolectó en DMSO y se purificó por RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3-(difluorometil)azetidina-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-

6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 218F). Rendimiento: 5.3 mg, 21%; LCMS (ESI) m/z 545.5[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7.46-7.35 (m, 4H) 7.24 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.11-6.93 (m, 5H), 5.98 (td, J = 60.0, 4.0 Hz, 1H), 4.81-4.67 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.47-3.28 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.05 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 1H)

Ejemplo 219

Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il) metanona (Cpd. N° 219F)





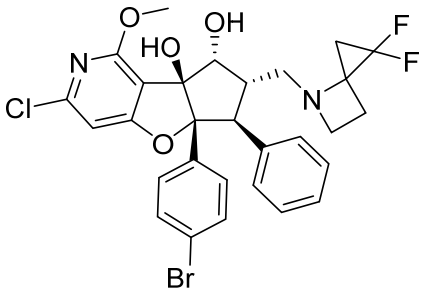
Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3] hexan-4-il) metanona (Cpd. 219F)

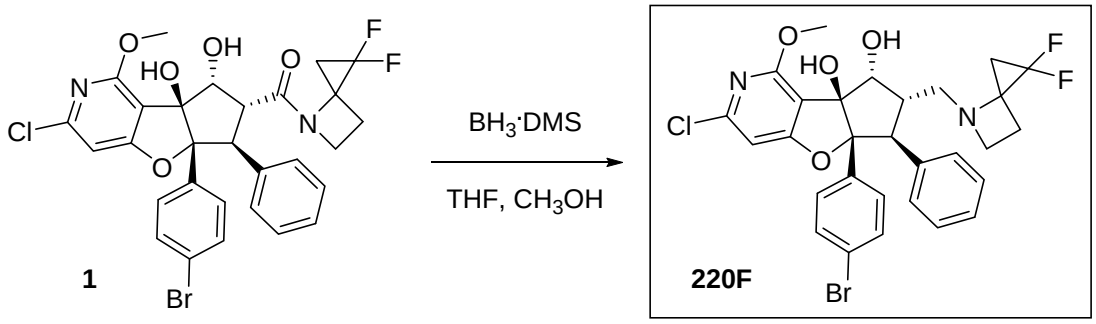
[0815] A una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 0.09 g, 0.169 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.76 mL) se añadió gota a gota HATU (67.4 mg, 0.177 mmol) y luego N,N diisopropilamina (0.15 mL, 0.84 mmol) 2 minutos más tarde. Después de 20 minutos, se añadió clorhidrato de 2,2-difluoro-5-azaespiro [2.3] hexano (78.8 mg, 0.510 mmol) en 1 porción. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc y el material orgánico se lavó con agua dos veces y con salmuera una vez. El material orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se centrifugó. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para proporcionar el producto Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi.-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaspiro[2.3]hexan-4-il)metanona (Cpd. N° 219F). Rendimiento: 83 mg, 78%; LCMS (ESI) m/z 633.3, 635.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.21-7.14 (m, 2H), 7.07-6.88 (m, 8 H), 5.60 (s, 1H),

5.55 (s, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.81 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H).

Ejemplo 220

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 220F)





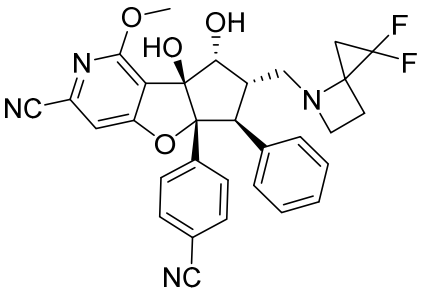
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3] hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 220F))

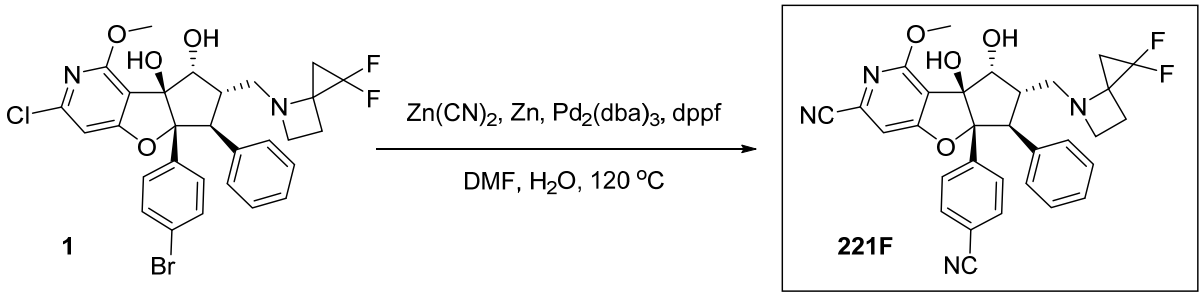
[0816] A una solución agitada de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il) se añadió metanona (1, 0.08 g, 0.126 mmol) en THF (1.76 mL) en solución de borano-sulfuro de dimetilo (2.0 M en THF, 0.50 mL, 1 mmol). Después de 2 minutos, el recipiente se calentó a 40 °C. La reacción se agitó durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (1.7 mL) durante 5 minutos para inactivar la reacción. La mezcla se calentó después a 60 °C durante 8 horas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a vacío. El residuo se recolectó en acetonitrilo y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, lavando la columna secuencialmente con agua, acetonitrilo y metanol, y posteriormente eluyendo el producto con una solución de metanol: diclorometano: hidróxido de amonio 75: 25: 5. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se recolectó en una mezcla de acetonitrilo y agua, se congeló y se liofilizó para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 220F) como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 61 mg, 78%; LCMS (ESI) m/z 619.3, 621.1[M+1]$^+$; ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11-6.98 (m, 3H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.53 (bs, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.37 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H). 3.28-3.17 (m, 2H), 2.91 (bs, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.34 (bs, 1H), 1.50 (m, 2H).

Ejemplo 221

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 221F)





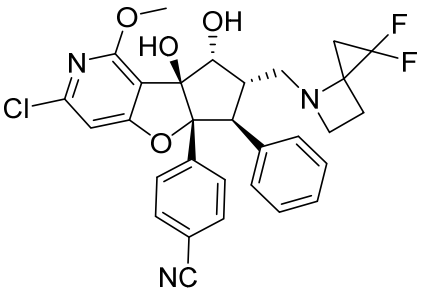
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro [2.3] hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 221F)

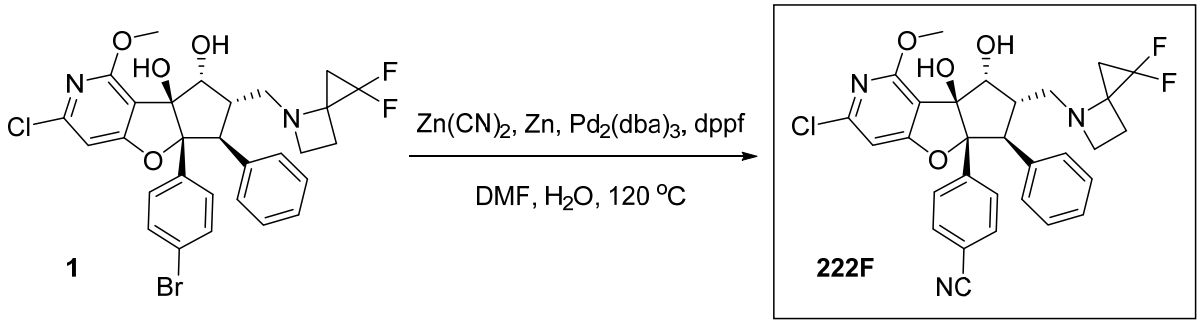
[0817] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il))metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 0.040 g, 0.061 mmol), dicianozinc (50.3 mg, 0.43 mmol), dppf (27.1 mg, 0.049 mmol), y zinc (3.9 mg, 0.061 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0.61 mL) y agua (0.06 mL). La solución se burbujeó con un globo de argón durante 10 minutos y luego se añadió Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22.4 mg, 0.024 mmol). El vial se selló y se agitó a 120 °C durante 1 hora y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol y algunas gotas de DMSO y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con metanol. El solvente volátil se eliminó a vacío y el residuo se recolectó en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y luego se purificó en RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 221F). Rendimiento: 3.5 mg, 11%; LCMS (ESI) m/z 557.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.10-6.93 (m, 7H), 5.82 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.74 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 20.5,

7.4 Hz, 3H), 3.25 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 3H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 3H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 3H), 1,50 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 222

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 222F)





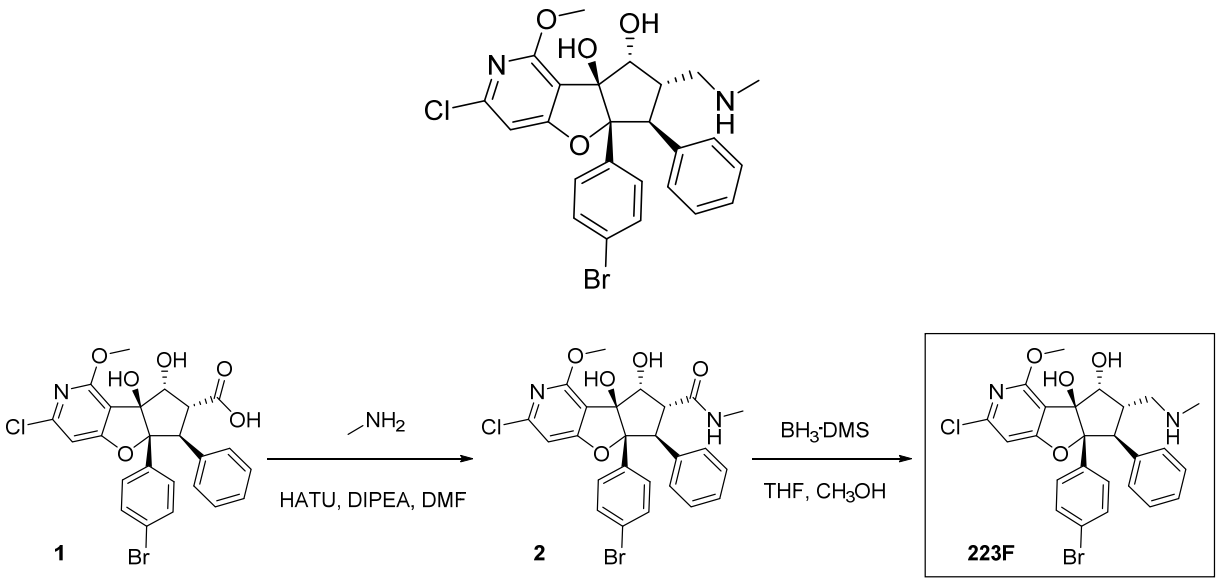
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. 222F)

[0818] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il))metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 0.04 g, 0.061 mmol), dicianozinc (50.3 mg, 0.43 mmol), dppf (27.1 mg, 0.049 mmol), y zinc (3.9 g, 0.061 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0.61 mL) y agua (0.06 mL). La solución se burbujeó con un globo de argón durante 10 minutos y luego se añadió Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22.4 mg, 0.024 mmol). El vial se selló y se agitó a 120 °C durante 1 hora y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol y algunas gotas de DMSO y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con metanol. El solvente volátil se eliminó a vacío y el residuo se recolectó en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y luego se purificó en RP-HPLC para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-7-((1,1-difluoro-4-azaespiro[2.3]hexan-4-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 222F). Rendimiento: 3.3 mg, 9%; LCMS (ESI) m/z 566.3, 568.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 6.97 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H),

3.38 (dd, J = 19.6, 7.5 Hz, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.59 (s, 0H), 1.50 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 2H).

Ejemplo 223

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 223F)



Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (2)

[0819] A una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 0.1 g, 0.175 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) se añadió HATU (69.7 mg, 0.183 mmol) y luego N,N

diisopropilamina (0.15 mL, 0.87 mmol). Después de 30 minutos, se añadió metilamina (solución 2.0 M, 0.90 mL, 1.8 mmol) lentamente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con NH_4Cl acuoso saturado, agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y acetato de etilo para proporcionar el producto puro rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2). Rendimiento: 97 mg, 99%; LCMS (ESI) m/z 547.3$[M+1]^+$.

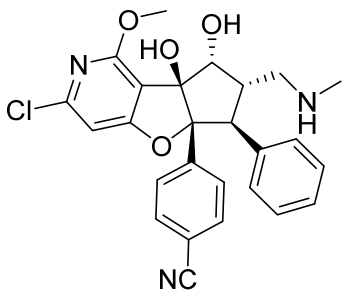
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 223F)

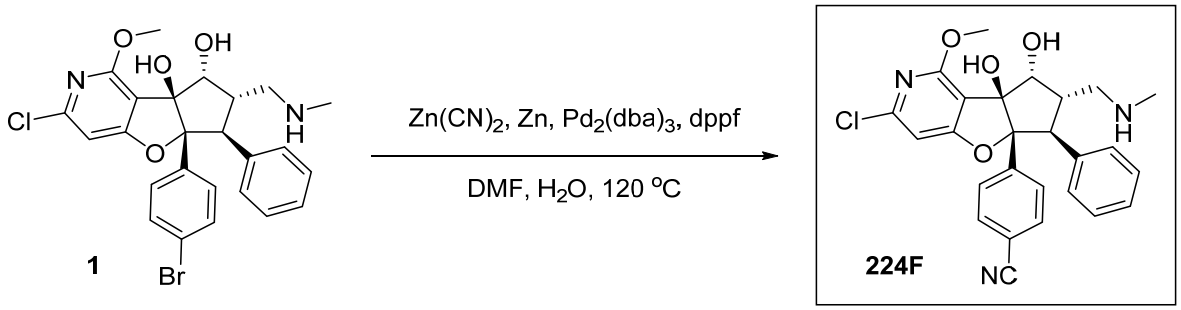
[0820] A una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-N-metil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2, 0.09 g, 0.166 mmol) en THF (4.0 mL) se añadió borano metilsulfanilmetano (2.0 M en THF, 0.85 mL, 1.71 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 35 °C. Después de 4.5 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (1 mL) lentamente mientras se agitaba vigorosamente hasta que cesó el burbujeo, y luego la mezcla se calentó a 65

°C durante 19 horas. El vial se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a vacío. El residuo se recolectó en una mezcla de diclorometano y metanol, luego se purificó en una columna de intercambio iónico de estratos, se lavó primero con acetonitrilo y metanol, luego se eluyó el producto con varios lavados con una solución de metanol 75:25:5: diclorometano: hidróxido de amonio. El solvente se eliminó a vacío, el residuo se recolectó en una mezcla de acetonitrilo y agua, y la mezcla se congeló luego y se liofilizó para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil))-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 223F) como un polvo blanco esponjoso. Rendimiento: 68 mg, 76%; LCMS (ESI) m/z 531.3, 533.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 7.22-7.14 (m, 2H), 7.17-6.94 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 5.0, 0.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.97-3.86 (m, 1H), 2.97 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.01 (s, 1H).

Ejemplo 224

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 224F)





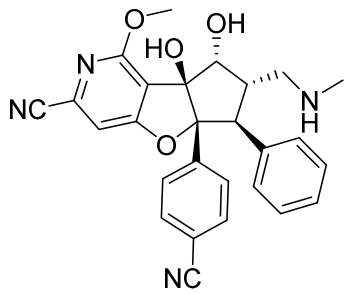
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 224F)

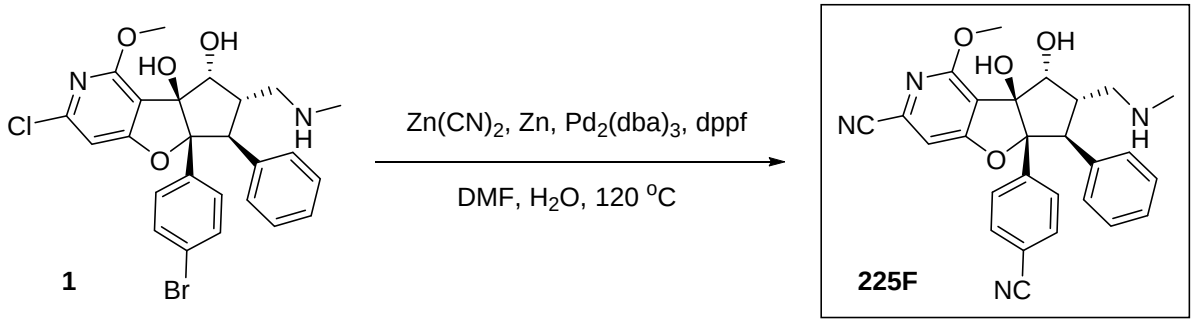
[0821] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino) metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46.0 mg, 0.39 mmol), dppf (31.0 mg, 0.056 mmol) y zinc (3.6 mg, 0.056 mmol) se disolvieron en agua (0.056 mL) y N,N-dimetilformamida (0.56 mL) que previamente se habían rociado con argón durante 1 hora. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22.4 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120 °C. Después de 45 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró a través de celite, lavando la almohadilla

varias veces con más metanol El filtrado se centrifugó, se recolectó en DMSO y se purificó por RP-HPLC para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino) metil)-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 224F) Rendimiento: 3.2 g, 12%; LCMS (ESI) m/z 522.4, 524.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 7.01-6.91 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.19 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

Ejemplo 225

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 225F)





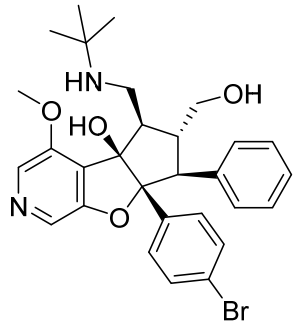
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 225F)

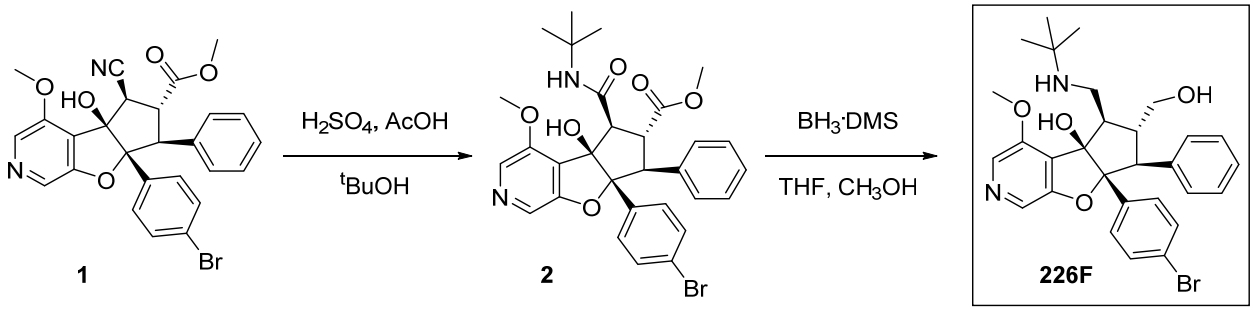
[0822] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (1, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46.0 mg, 0.39 mmol), dppf (31.0 mg, 0.056 mmol) y zinc (3.6 mg, 0.056 mmol) se disolvieron en agua (0.056 mL) y N,N-dimetilformamida (0.560 mL) que previamente se habían burbujeado con argón durante 1 hora. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22.4 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla varias veces con más metanol. El filtrado se centrifugó, se recolectó en DMSO y se purificó por RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-

7-((metilamino)metil)-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 225F). Rendimiento 15.3 mg (58%). LCMS (ESI) m/z 469.2[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.09-6.92 (m, 6H), 5.77 (s, 1H), 4.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.10 (ddt, J = 13.3, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

Ejemplo 226

Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((tert-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 226F)





Síntesis de rac-metilo (4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(terc-butilcarbamoil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (2)

[0823] Rac-metilo (4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-ciano-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (1, 100 mg, 0.192 mmol) se disolvió en ácido acético (2.0 mL) y 2-metilpropan-2-ol (1.99 mL, 20.9 mmol). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente mientras se añadía H_2SO_4 (0.06 mL) gota a gota. La reacción se calentó luego a 40 °C durante 17 horas y se añadió más H_2SO_4 (0.01 mL). Después de 30 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) lentamente y este material se extrajo con acetato de etilo tres veces, el material orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a vacío. El residuo crudo se purificó por RP-HPLC para dar rac-metilo (4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(terc-butilcarbamoil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (2). Rendimiento: 70.6 mg, 62%; LCMS (ESI) m/z 591.3, 593.2$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 4 H),

6.94 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 13.9, 10.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

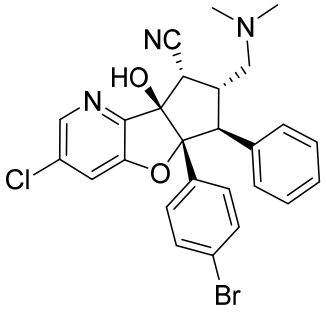
Síntesis de rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((terc-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 226F)

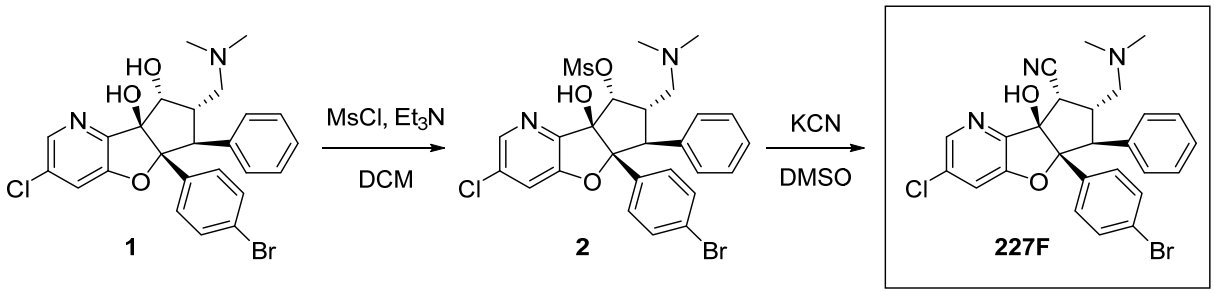
[0824] Rac-metilo (4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-(terc-butilcarbamoil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (2, 65.0 mg, 0.109 mmol) se disolvió en THF (2.7 mL). Borano; Se añadió metilsulfanilmetano (1.5 6 mL, 3.12 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 35 °C. Después de agitar 12 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (1.3 mL) durante 5 minutos para inactivar la reacción, y la mezcla luego se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 6 horas, la maceta se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó a continuación mediante RP-HPLC para dar rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-5-((terc-butilamino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 226F). Rendimiento: 18.0 mg, 30%; LCMS (ESI) m/z 553.4, 555.5$[M+1]^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.14-7.04 (m, 7H) , 6.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 6.49 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.47 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 227

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 227F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-

tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (2)

[0825] A una solución de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8,8a-diol (1, 46 mg, 0.089 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió trimetilamina (37 µL, 0.27 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (10 µL, 0.13 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con metanol y se purificó mediante RP-HPLC (C18, ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo/agua= 15-50%) para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il metanosulfonato (2, sal del ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. Rendimiento: 34 mg, 64%; MS (ESI) m/z 595.4$[M+1]^+$.

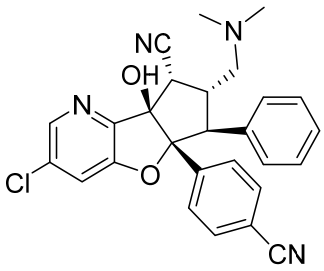
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 227F)

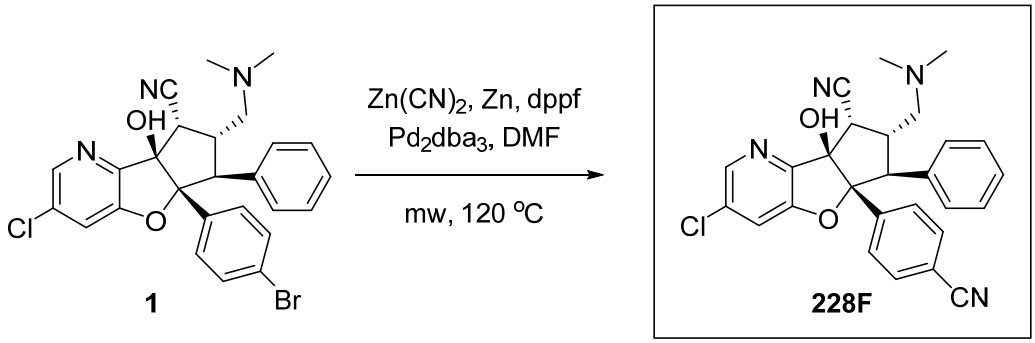
[0826] Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-il

metanosulfonato (2, sal de ácido trifluoroacético, 32 mg, 0.054 mmol) y cianuro de potasio (7 mg, 0.11 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó en RP-HPLC (C18, 0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua= 15-50%) para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3.-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 227F, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. Rendimiento: 17 mg, 61%; MS (ESI) m/z 526.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz , 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.23 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 4.5 Hz, 3H).

Ejemplo 228

Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 228F)





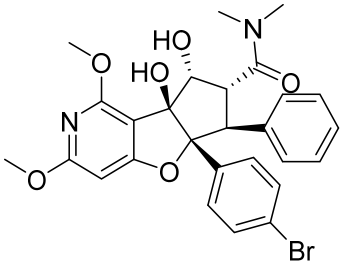
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (Cpd. N° 228F)

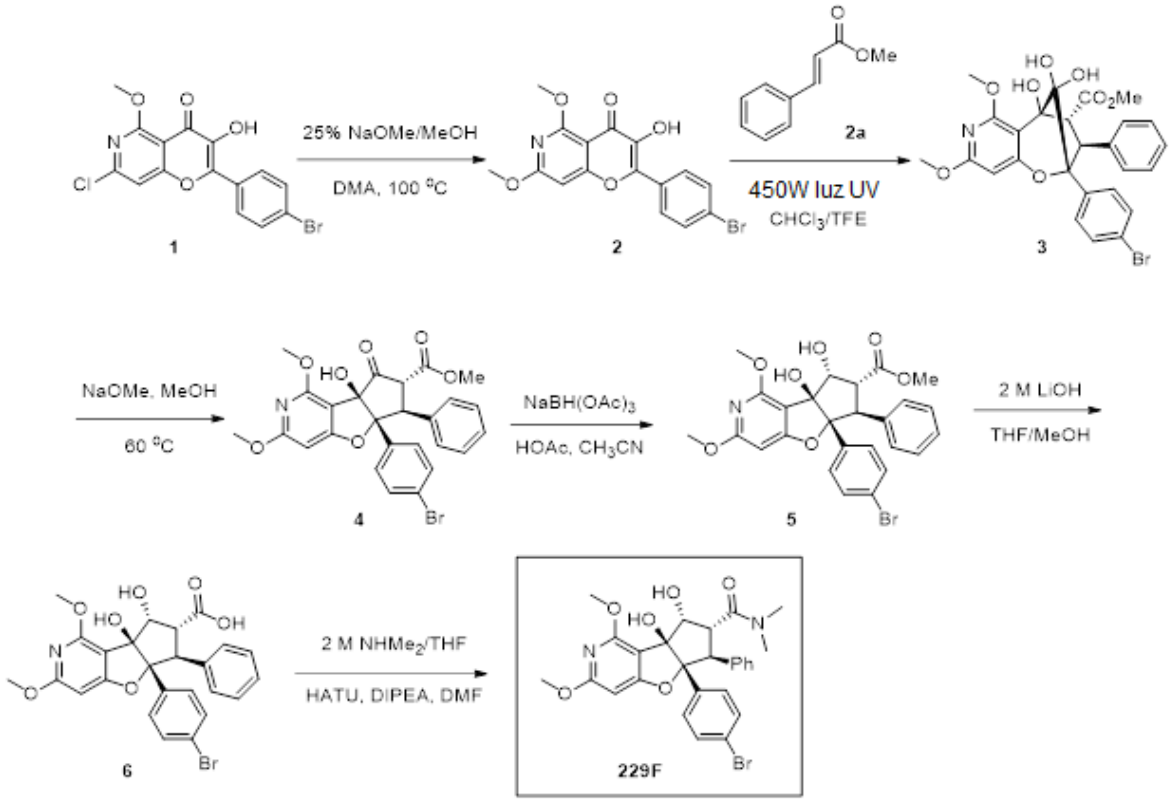
[0827] Una suspensión de rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridina-8-carbonitrilo (1, sal del ácido trifluoroacético, 11 mg, 0.021 mmol), zinc (1 mg, 0.011) mmol) y cianuro de zinc (8 mg, 0.067 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y agua (0.05 mL) se purgaron con argón durante 5 minutos. Se añadió Dppf (1 mg, 0.002 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1 mg, 0.001 mmol). La reacción se calentó en el microondas

a 120 °C durante 0.5 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó por RP-HPLC (C18, ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo/agua = 15-45%) para dar rac-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-cloro-5a-(4-cianofenil)-7-((dimetilamino)metil)-8a-hidroxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-b]piridin-8-carbonitrilo (Cpd. N° 228F, sal del ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.5 mg, 25%; MS (ESI) m/z 471.1[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz , 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.85 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

Ejemplo 229

Rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 229F)





Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5,7-dimetoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (2)

[0828] A una solución de 2-(4-bromofenil)-7-cloro-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (1, 399 mg, 1.04 mmol) en N,N-dimetilacetamida (9 mL) se añadió metóxido de sodio (25% en metanol, 0.72 mL, 3.13 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 2-(4-bromofenil)-3-hidroxi-5,7-dimetoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 226 mg, 57%; MS (ESI) m/z 380.1[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-metilo (3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5,10,10-trihidroxi-6,8-dimetoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridina-4-carboxilato (3)

[0829] 2-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-5,7-dimetoxi-4H-pirano[3,2-c]piridin-4-ona (2, 80 mg, 0.21 mmol) y cinamato de metilo (2a, 343 mg, 2.12 mmol) se disolvieron en cloroformo (3.5 mL) y trifluoroetanol (2.8 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se irradió con 450 W de luz UV a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos= 0-5% luego 100%) para eliminar el cinamato. El producto crudo se usó directamente para el siguiente paso. Rendimiento: 130 mg, crudo; MS (ESI) m/z 540.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1,3-dimetoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (4)

[0830] Metóxido de sodio (25% en metanol, 0.16 mL, 0.70 mmol) se añadió a una solución agitada de rac-metilo (3S,4S,5R)-2-(4-bromofenil)-5,10,10-trihidroxi-6,8-dimetoxi-3-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[3,2-c]piridin-4-carboxilato (3, 130 mg, 0.23 mmol) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 40 min y luego se eliminó el solvente. El residuo se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y

diclorometano. Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo. Rendimiento: 126 mg, crudo; MS (ESI) m/z 540.2[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxilato (5)

[0831] A una solución agitada de rac-metilo (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-bromofenil)-8a-hidroxi-1,3-dimetoxi-8-oxo-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (126 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0.13 mL, 2.33 mmol) y luego triacetoxiborohidruro sódico (247 mg, 1.17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) lentamente y la mezcla resultante se repartió entre agua y diclorometano. Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-45%) para dar rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi.-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato como un sólido amarillo. Rendimiento: 74 mg, 58%; MS (ESI) m/z 542.1[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (6)

[0832] A una solución de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (68 mg, 0.12 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (2 mL) se añadió solución de hidróxido de litio 2 M (2 mL, 4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con agua y diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó directamente para el siguiente paso. Rendimiento: 71 mg, crudo; MS (ESI) m/z 530.2$[M+1]^+$.

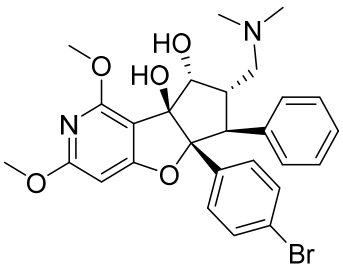
Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 229F)

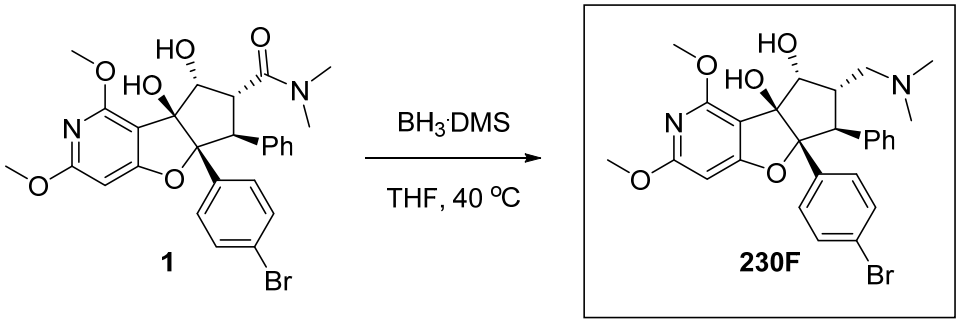
[0833] A una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxílico (71 mg, 0.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente se añadió HATU (54 mg, 0.14 mmol) y N,N-

diisopropiletilamina (0.04 mL, 0.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió dimetilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano) (0.2 mL, 0.40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos = 0-90%) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (Cpd. N° 229F) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 64 mg, 86%; MS (ESI) m/z 557.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.25-7.18 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 4H) 6.99-6.91 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 13.5, 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Ejemplo 230

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 230F)





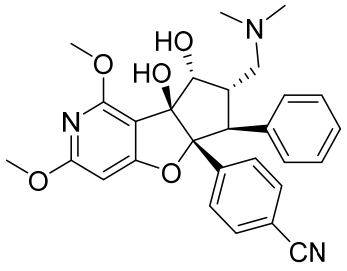
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 230F)

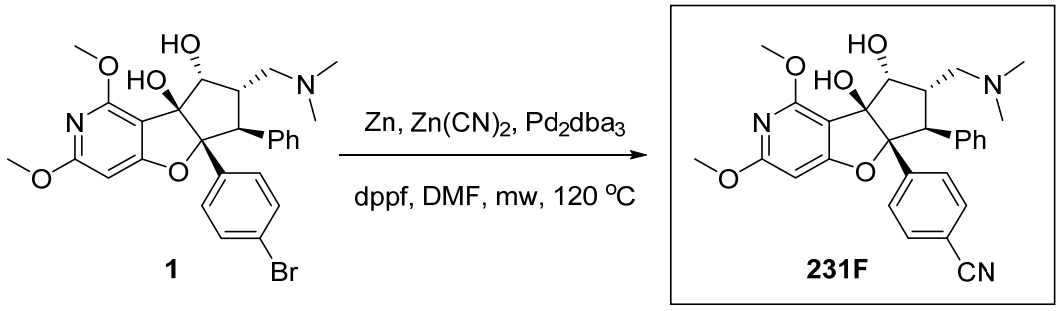
[0834] Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.08 mL, 0.86 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-N,N-dimetil-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (48 mg, 0.086 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol (3 mL) gota a gota. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó

mediante una columna de intercambio iónico Phenomenex Strata para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 230F) como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg, 75%; MS (ESI) m/z 543.2[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H) , 3.10-3.00 (m, 1H), 2.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H).

Ejemplo 231

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 231F)





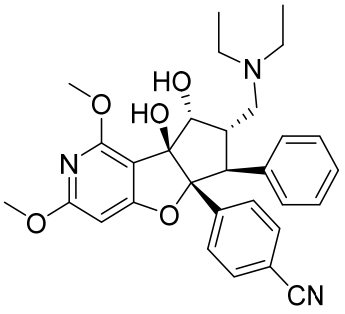
Síntesis de 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 231F)

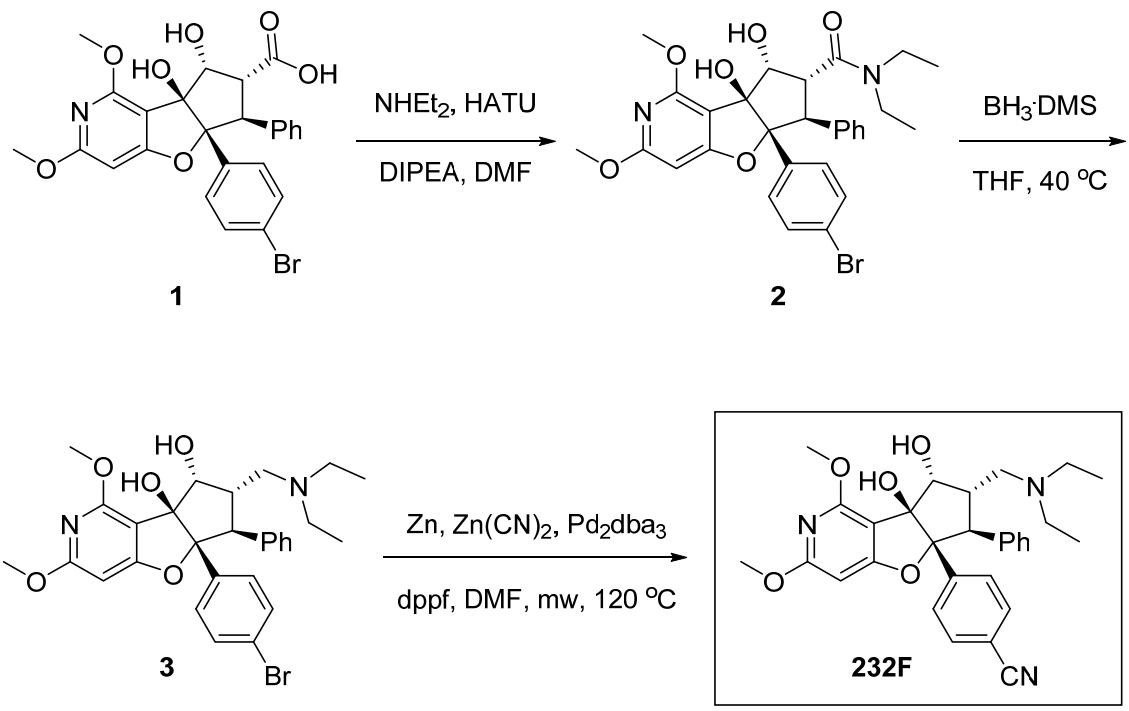
[0835] Una mezcla de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (30 mg, 0.055 mmol), cianuro de zinc (20 mg, 0.17 mmol) y polvo de zinc (4 mg, 0.055 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.50 mL) y agua (0.05 mL) se purgaron con argón durante 5 minutos. Se añadió Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5 mg, 0.0055 mmol) y dppf (6 mg, 0.011 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por RP-HPLC (C18, acetonitrilo/agua= 15-35%) para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dimetilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 11 mg, 41%; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/MeOH/TEA (60:40: 0.2), pico 1

(Cpd. N° 231F, 1,56 g), Rt = 1.958 min. , ee: 99.74%, $[\alpha]_D$- 38.8° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 488.20$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.49 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.73 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.96 (d, J = 10.7 Hz, 1H). Pico 2 (1.55 g), Rt = 3.90 min, ee: 99.66%, $[\alpha]_D$+ 34.5° (c 0.20, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 488.20$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.49 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.42 (d, J = 4.12 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.73 (d, J = 14.12 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (d, J = 9.68 Hz, 1H).

Ejemplo 232

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 232F)





Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (2)

[0836] HATU (19 mg, 0.050 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (25 mg, 0.047 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.01 mL, 0.071 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió dietilamina (0.15 mL, 1.42 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se

lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos= 0-90%) para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 30 mg, 100%; MS (ESI) m/z 585.4$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0837] Se añadió complejo de sulfuro de dimetilo de Borano (0.05 mL, 0.51 mmol) a una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-N,N-dietil-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2, 30 mg, 0.051 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol (3 mL) gota a gota. La mezcla de reacción incolora transparente resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se purificó mediante una columna de intercambio iónico Phenomenex Strata para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-1.,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3) como un sólido amarillo claro . Rendimiento: 35 mg, 100%; MS (ESI) m/z 569.4$[M+1]^+$;

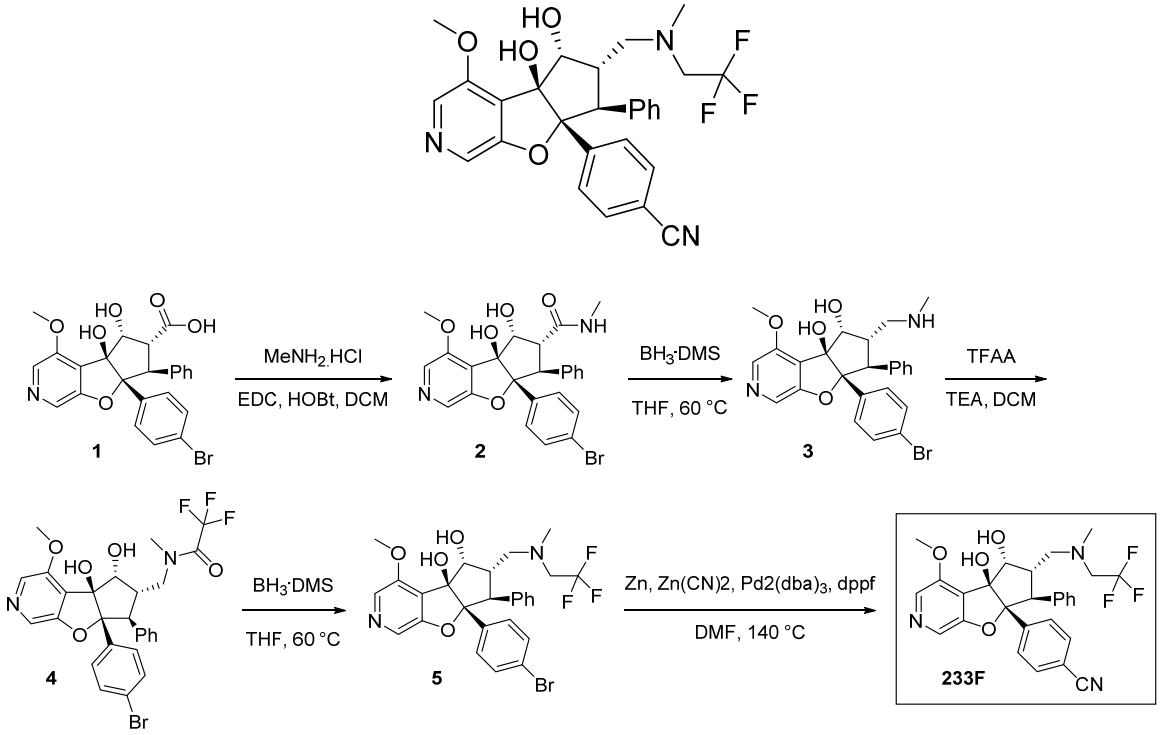
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 232F)

[0838] Una mezcla de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-7-((dietilamino)metil)-1,3-dimetoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (10 mg, 0.018 mmol), cianuro de zinc (6 mg, 0.053 mmol) y polvo de zinc (1 mg, 0.018 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.50 mL) y agua (0.050 mL) se purgaron con argón durante 5 minutos. Se añadió Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2 mg, 0.0018 mmol) y dppf (2 mg, 0.0035 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por RP-HPLC (C18, acetonitrilo/agua= 15-35%) para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((dietilamino)metil)-8,8a-dihidroxi-1,3-dimetoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 232F) como un sólido blanco.

Rendimiento: 4 mg, 44%; MS (ESI) m/z 516.3[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15-6.94 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Ejemplo 233

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 233F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (2)

[0839] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.65 g, 1.3 mmol) en diclorometano (10.0 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.3 g, 1.9 mmol), hidroxibenzotriazol (0.26 g, 1.9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.7 mL, 3.9 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. Luego se añadió clorhidrato de metilamina (0.26 g, 3.9 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. La fracción deseada se concentró para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g, 90%; MS (ESI) m/z 511.36$[M+1]^+$, UPLC: 97.28%.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0840] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-4b(4-bromofenil),5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4B, 6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2, 0.6 g, 1.2 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL), se añadió borano dimetilsulfuro (1.0 mL, 11.7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 80 °C durante 16 h. Los solventes se concentraron y el sólido obtenido se secó para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.45 g, 77%; MS (ESI) m/z 496.37 $[M-1]^-$, UPLC: 93.46%

Síntesis de rac-N-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (4)

[0841] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metilamino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 0.8 g, 1.6 mmol) en diclorometano (5.0 mL), se añadió

anhídrido trifluoroacético (0.4 g, 1.9 mmol) y trietilamina (0.7 mL, 4.8 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos y luego se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-N-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (4) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.4 g, 43%; MS (ESI) m/z 579.20[M+1]+, UPLC: 82.36%.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil (2,2,2-trifluoroetil) amino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (5)

[0842] A una solución de rac-N-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (4, 0.2 g, 0.3 mmol) en

tetrahidrofurano (20 mL), se añadió dimetilsulfuro de borano (0.3 mL, 3.7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 90 °C durante 16 h. Los solventes se concentraron y el sólido obtenido se secó para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (5) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.15 g, 77%; MS (ESI) m/z 579.2$[M+1]^+$, UPLC: 89.22%.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 233F)

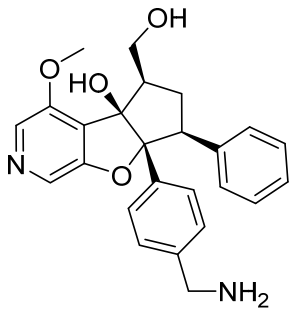
[0843] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (5, 0.15 g, 0.26 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (182 mg, 1.55 mmol) y zinc (3 mg, 0.05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4.0 mg, 0.008 mmol) y

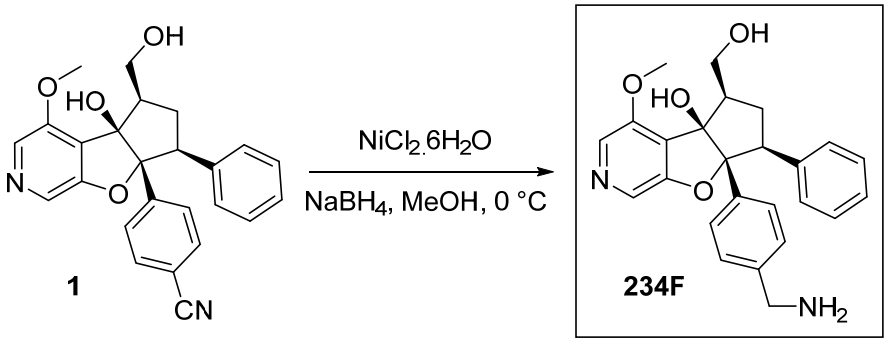
tris(dibencilidenacetona)dipaladio (7.0 mg, 0.08 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 16 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada, el sólido precipitado se filtró. El sólido crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente. Luego se envió para HPLC preparativa inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil (2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.10 g, 73%. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa [quiralpak IB (4.6 x 250) mm] usando n-Hexano/EtOH (90/10) (v/v) fase móvil. Pico 1 (21 mg), $[\alpha]_D$-13.0° (c 0.2, $CHCl_3$), Rt = 12.65 min, ee > 99%. MS (ESI) m/z 526.45$[M+1]^+$; UPLC: 99.29%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.42-2.75 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H). Pico 2 (Cpd. N° 233F, 22 mg), $[\alpha]_D$+ 14.5° (c 0.2, $CHCl_3$), Rt = 17.019 min,

ee > 99%. MS (ESI) m/z 526.42[M+1]$^+$; UPLC: 99.42%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.0, 1H), 3.42-2.73 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H).

Ejemplo 234

Rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 234F)



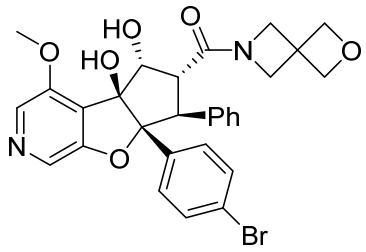


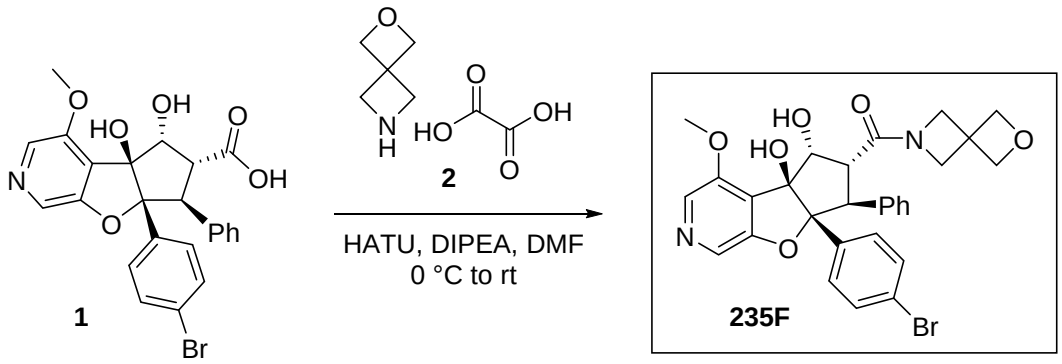
Síntesis de rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 234F)

[0844] A una solución de rac-4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-hidroxi-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (1, 0.050 g, 0.120 mmol) en metanol (1 mL) a 0 °C, se añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (0.028 g, 0.12 mmol) seguido de borohidruro sódico (0.0091 g, 0.24 mmol) a la misma temperatura. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con agua helada extraída con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(aminometil)fenil)-5-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 234F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.005 g, 10% (racémico); MS (ESI) m/z 419.29$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 5H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.05-4.02 (dd, J = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.42 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H).

Ejemplo 235

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il) metanona (Cpd. N° 235F)





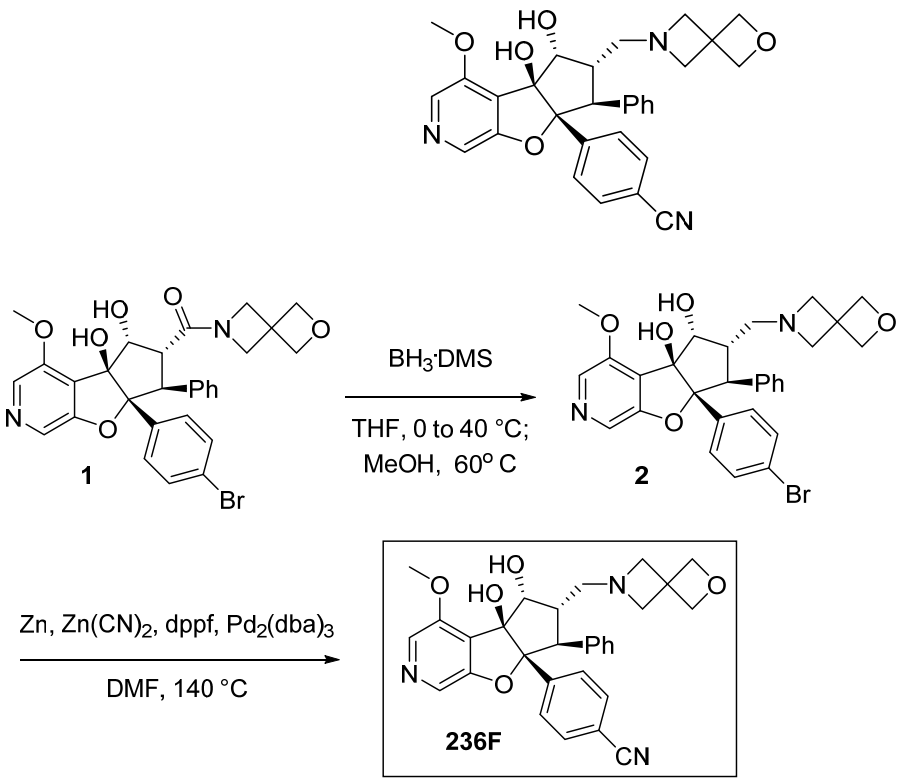
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (Cpd. N° 235F)

[0845] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.0 g, 2.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadió HATU (2.29 g, 6.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.80 mL, 10.0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, se añadió oxalato de 2-oxa-6-azaespiro

[3.3]heptano (2, 1.44 g, 5.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completa, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RedisSep) usando metanol al 6% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il) metanona (Cpd. N° 235F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.85 g, 73%; MS (ESI) m/z 579.25$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 4H) 6.97-6.90 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.79 (dd, J = 5.2 Hz, 13.9 Hz, 1H).

Ejemplo 236

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 236F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0846] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona (1, 0.89 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió dimetilsulfuro de borano (0.23 mL, 3.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se

calentó a 60 °C durante 4 h. Los solventes se concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante flash combi (4 g, columna RediSep) usando metanol al 7% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil))-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g, 64%; MS (ESI) m/z 565.72$[M+1]^+$

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 236F)

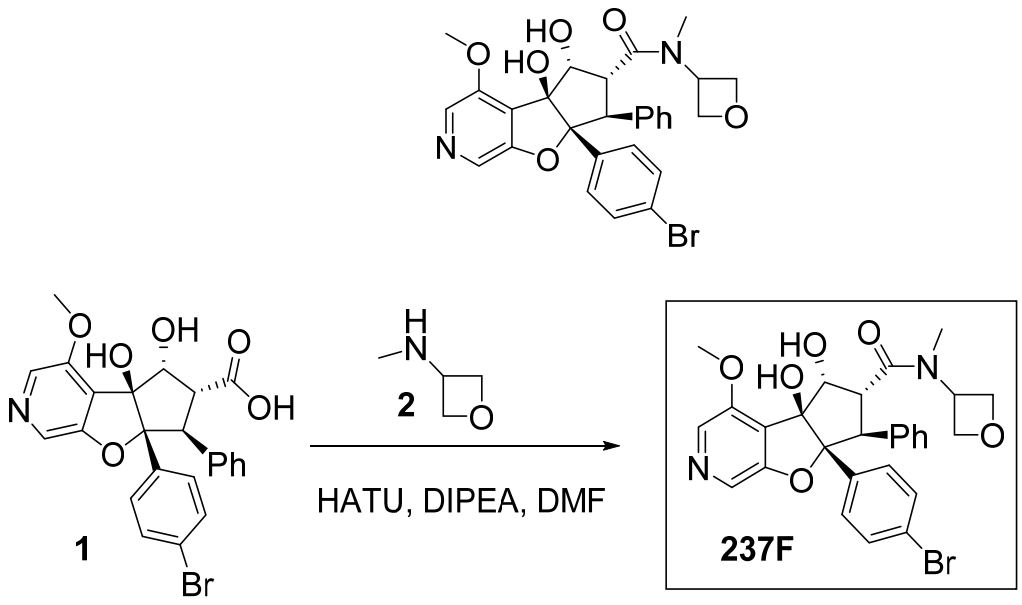
[0847] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil))-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.55 g, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (670 mg, 5.89 mmol) y polvo de zinc (62 mg, 0.97 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (139 mg, 0.19 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (266 mg, 0.29 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante

otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2.5 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.15 g, 30%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm] usando n-Hexano/EtOH= 50/50 (v/v) fase móvil. Pico 1 (Cpd. N° 236F, 40 mg); $[\alpha]_D$- 99.1° (c 0.29, $CHCl_3$), Rt = 5.661 min, ee 99.90%. MS (ESI) m/z 512.28$[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (bs, 1H), 4.58 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 4.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H). Pico 2 (34 mg); $[\alpha]_D$ + 23.0° (c 0.259, $CHCl_3$), Rt = 22.48 min, ee 99.30%. MS (ESI) m/z 512.24$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.96

(s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (bs, 1H), 4.60-4.56 (m, 4H), 4.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H).

Ejemplo 237

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 237F)



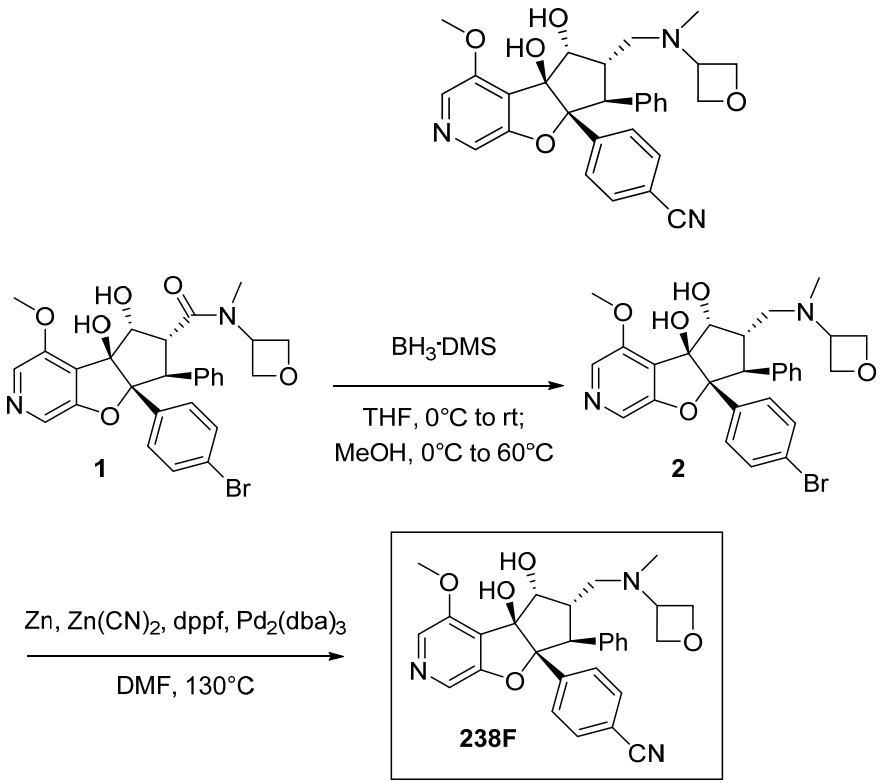
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 237F)

[0848] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-

tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.0 g, 2.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), O-(7-Hexafluorofosfato de Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (2.29 g, 6.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.80 mL, 10.0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió N-metiloxetan-3-amina (2, 1.44 g, 5.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 6% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 237F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.94 g, 83%; MS (ESI) m/z 567.25$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 3H), 5.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.97-4.75 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 3H), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.96 (s, 1H).

Ejemplo 238

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 238F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0849] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.55 g, 0.97 mmol) en

tetrahidrofurano (15 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.18 mL, 1.94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 60 °C durante 4 h. Los solventes se concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 0-7% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.16 g, 29%; MS (ESI) m/z 553.12$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 238F)

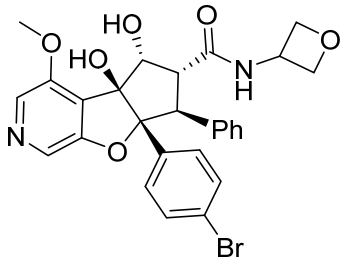
[0850] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il) amino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.31 g, 0.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (0.656 g, 5.61 mmol) y zinc (0.003 g, 0.05 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos.

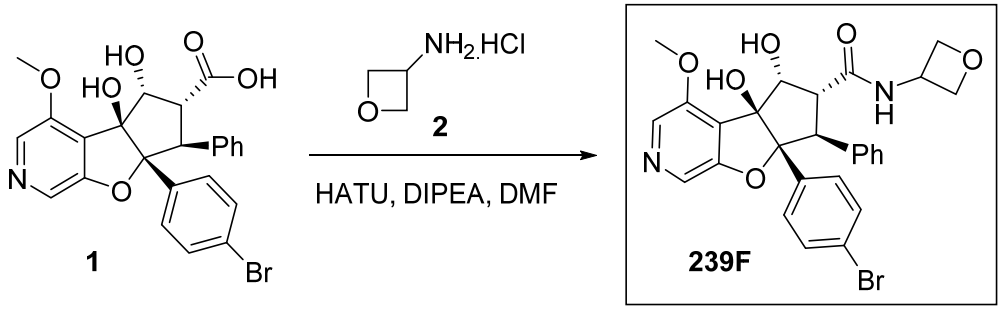
Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.093 g, 0.168 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.154 g, 0.168 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2.5 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.036 g, 13%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [chiralpak IA (4.6 x 250) mm] usando n-Hexano/EtOH= 70/30 (v/v) fase móvil. Pico 1 (9 mg); Rt = 7.54, ee > 99%; MS (ESI) m/z 500.33$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.0-6.98 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50-

4.45 (m, 3H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 5.92 Hz, 1H), 3.19 (bs, 1H), 2.56 (bs, 1H) 2.20 (s, 3H), 1.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H); Pico 2 (Cpd. N° 238F, 8 mg); Rt = 11.54, ee > 99%; MS (ESI) m/z 500.30[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.0-6.98 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 3H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.56 (bs, 1H), 2 20 (s, 3H), 1.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 239

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 239F)





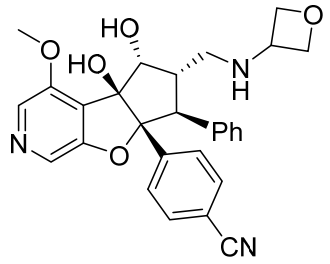
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 239F)

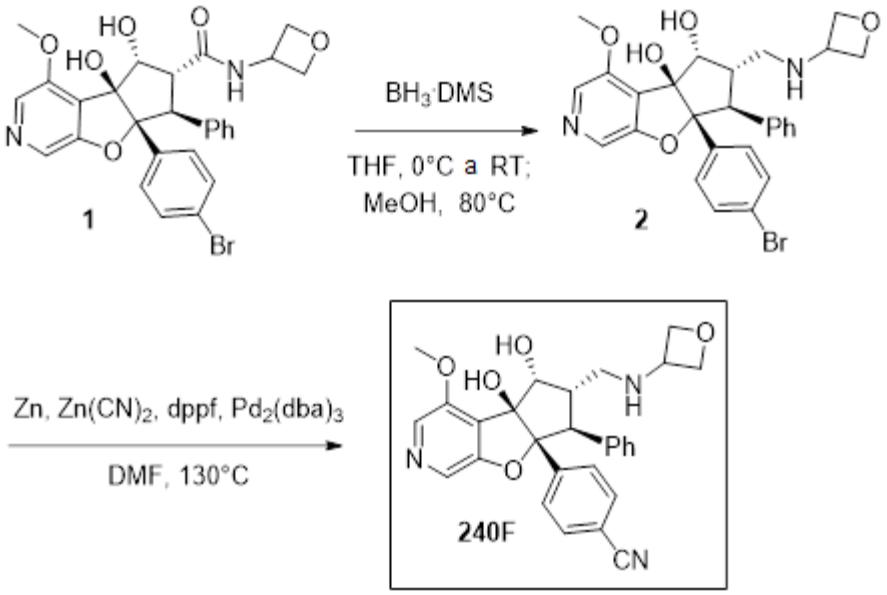
[0851] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.5 g, 3.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadió 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato de 3-óxido (3.43 g, 9.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.7 mL, 15.0 mmol) se añadió a 0 °C y agitó la mezcla durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de oxetan-3-amina (2, 0.82 g, 7.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Una vez completa, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando 0-3% de metanol en diclorometano como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-

4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. 239F) como un sólido marrón. Rendimiento: 1.1 g, 66%; MS (ESI) m/z 553.19[M+1]$^+$, UPLC: 99.82%, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 7H), 5.67 (s, 1H), 5.14 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 4H), 4.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

Ejemplo 240

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 240F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0852] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(oxetan-3-il)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.0 g, 1.8 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL), se añadió dimetilsulfuro de borano (0.5 mL, 5.4 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 80 °C durante 6 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano.

Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y secaron a vacío para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido marrón. Rendimiento: 0.12 g, 12%; MS (ESI) m/z 539.37$[M+1]^+$, UPLC: 50.27%

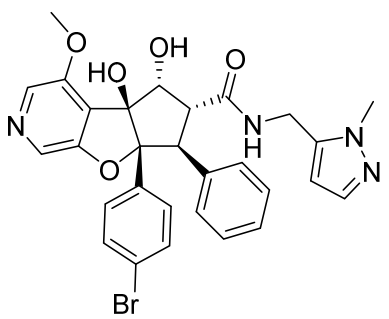
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 240F)

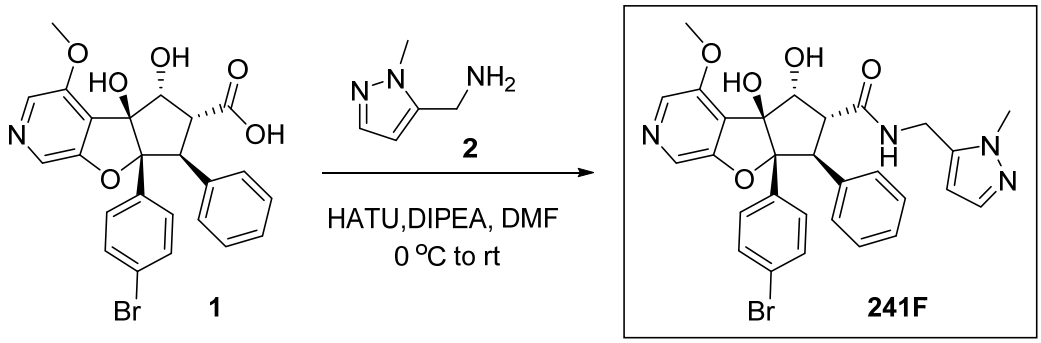
[0853] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.12 g, 0.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (26 mg, 2.2 mmol) y zinc (14 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (36.0 mg, 0.06 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (61.0 mg, 0.06 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua helada,

el sólido precipitado se filtró. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g de columna RediSep) usando acetato de etilo al 30%: hexanos como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar mediante HPLC de preparación de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((oxetan-3-ilamino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 240F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.02 g, 18%, MS (ESI) m/z 486.24$[M+1]^+$; UPLC: 94.57%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.06 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 2.53-1.78 (m, 2H), 1.78 (s, 1H).

Ejemplo 241

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 241F)





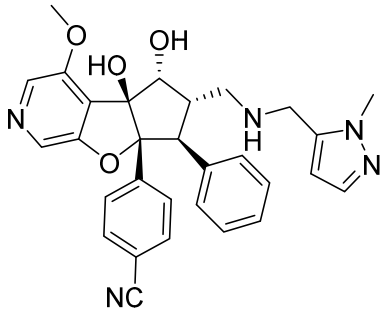
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida. (Cpd. N° 241F)

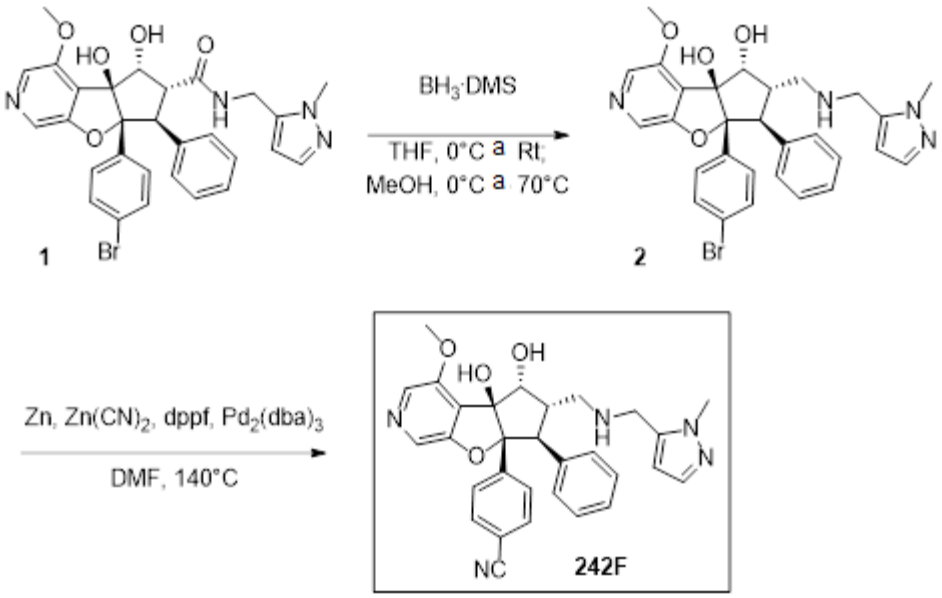
[0854] A la solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.00 g, 2.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0 °C, se añadió HATU (1.14 g, 3.01 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.04 mL, 6.02 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina (2, 0.27 mL, 3.01 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-3% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones

deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol)-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 241F) como un sólido blanco Rendimiento: 0.85 g, 83%; MS (ESI) m/z 591.41[M+1]$^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.10-7.04 (m, 4H) 7.01-6.96 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

Ejemplo 242

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 242F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0855] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol)-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.85 g, 1.43 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) a 0 °C, se añadió complejo borano-sulfuro de dimetilo (1.36 mL, 14.37 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 24 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión

reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol)5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 72%; MS (ESI) m/z 577.28[M+1]$^{+}$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil) amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 242F)

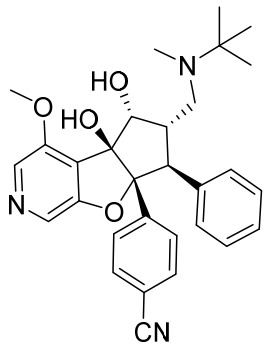
[0856] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il))metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.65 g, 1,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (1.3 g, 11.2 mmol) y polvo de zinc (0.0085 g, 0.131 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.012 g, 0.021 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0.693 g, 0.6 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la

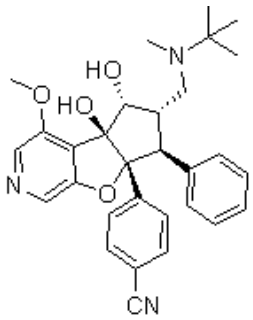
mezcla se calentó a 140 °C por 8 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-)il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 242F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.59 g, 54% (racémico); Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ] en hexano/etanol= 40/60 (v/v). Pico 1 (70 mg), $[\alpha]_D$ + 24.2° (c 0.252, $CHCl_3$), Rt = 5.47 min, ee: 99.60%; MS (ESI) m/z 524.28$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 4H) 6.09 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.84-3.69 (m, 7H), 3.17 (bs, 1H). Pico 2 (64 mg), $[\alpha]_D$-21.0° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 10.36 min, ee: 99.52%; MS (ESI) m/z 524.28$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.56 Hz, 2H), 7.25 (bs, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.98 (s, 4H),

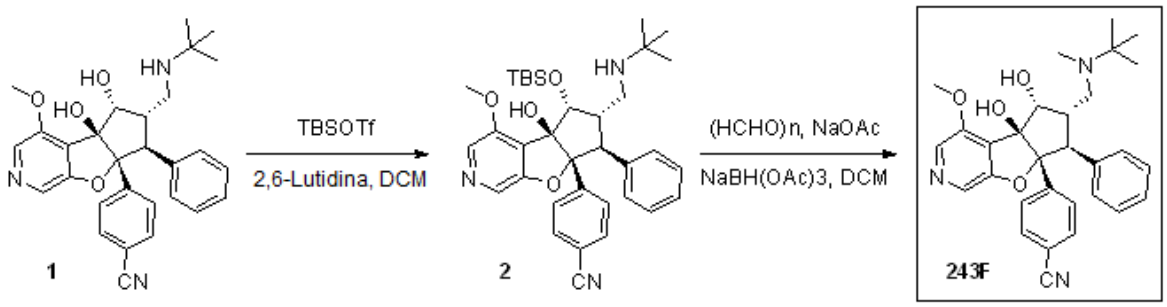
6.09 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.80-3.69 (m, 7H), 3.17 (bs, 1H).

Ejemplo 243

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 243F)







Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butilamino)metil)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4b-hidroxi-

4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (2)

[0857] A una solución de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((tert-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (1, 0.41 g, 0.84 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, se añadió 2,6-Lutidina (0.24 mL, 2.10 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsilil (0.30 mL, 1.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante TLC. Después de la terminación, la mezcla de reacción cruda se usó como tal para la siguiente etapa.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 243F)

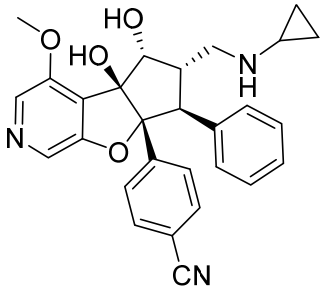
[0858] Una solución de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butilamino)metil)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (2) (obtenido de la etapa anterior) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, p-formaldehído (0.100 g, 3.36 mmol), acetato sódico (0.68 g, 0.84 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.711 g, 3.36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

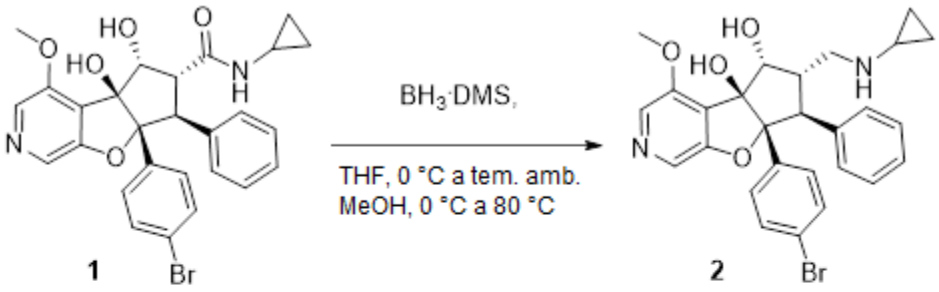
por 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y amoníaco metanólico al 0-6% 7 M en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.230 g, 55%; MS (ESI) m/z 500.52$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ], 0.1% de TEA en n-Hexano/IPA= 70/30 (v/v) Pico 1 (50 mg), $[\alpha]_D$+ 33.2° (c 0.28, $CHCl_3$), Rt = 7.94 min, ee: 99.88%; MS (ESI) m/z 500.37$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (bs, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.25-2.19 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). Pico 2 (Cpd. N° 243F, 52 mg) $[\alpha]_D$-35.2° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 14.67 min, ee: 99.74%; MS (ESI) m/z 500.40$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,

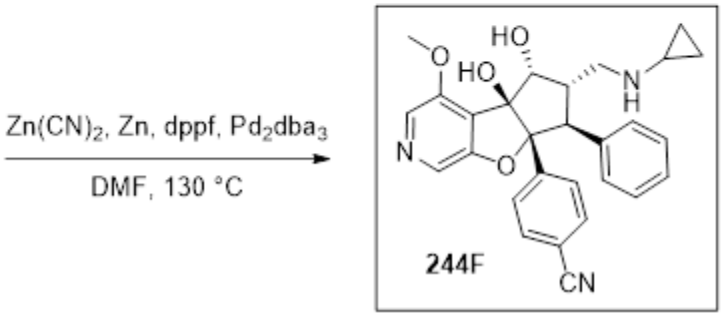
DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (bs, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.25-2.19 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).

Ejemplo 244

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 244F)







Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropilamina)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0859] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.20 g, 22.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.1 mL, 22.3 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 68%; MS (ESI) 523.34 m/z$[M+1]^+$.

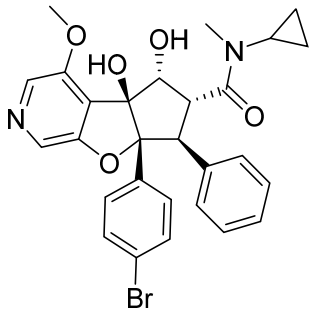
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropilamina)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 244F)

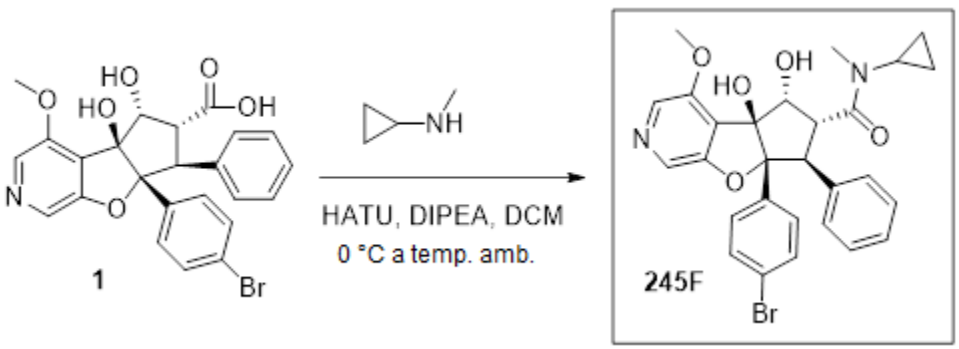
[0860] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropilamina)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.3 g, 0.57 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), se añadió cianuro de zinc (0.40 g, 3.4 mmol) y polvo de zinc (0.0044 g, 0.068 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0063 g, 0.011 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.015 g, 0.017 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 130 °C durante 25 min. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropilamno)metil)-4b,5-

dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 244F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.004 g, 14%; MS (ESI) m/z 470.35[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 6.96 Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.14 (bs, 1H), 2.74 (bs, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 0.38 (bs, 2H), 0.25 (bs, 2H).

Ejemplo 245

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 245F)





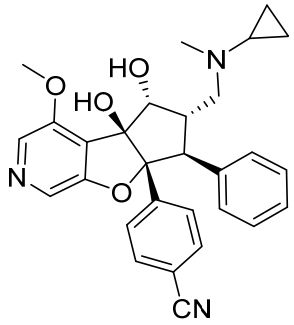
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 245F)

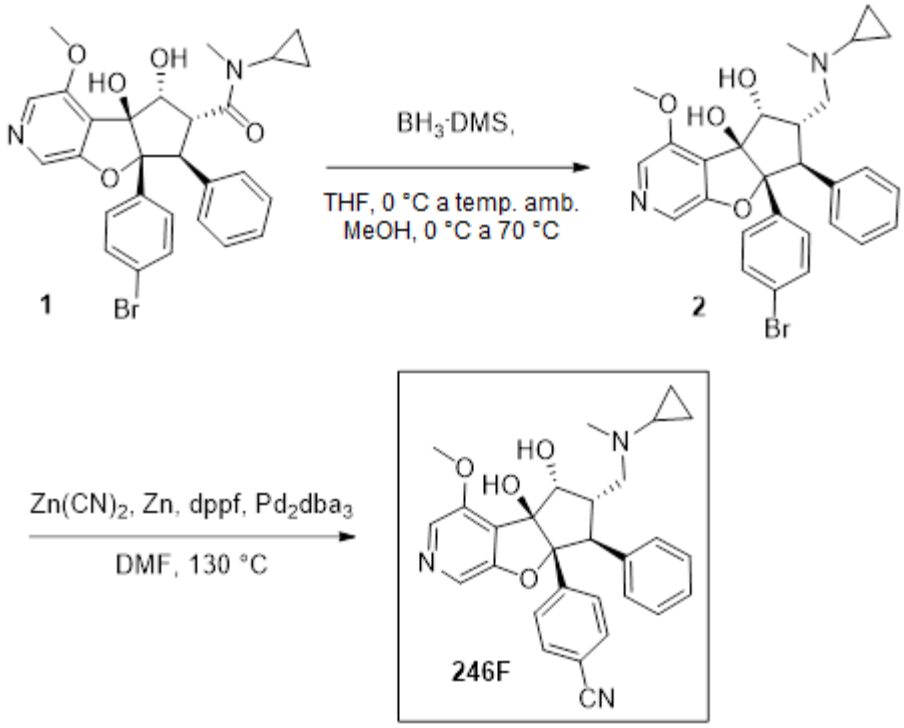
[0861] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6 (1, 1.5 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.2 mL, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Luego se añadió N-metilciclopropanamina (0.97 g, 9.0 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 245F)

como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 g, 78%; MS (ESI) m/z 551.25[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06-6.95 (m, 5H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H).

Ejemplo 246

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 246F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0862] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.20 g, 2.17 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.06 mL, 21.7 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 5

h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.8 g, 64%; MS (ESI) 538.38 m/z$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 246F)

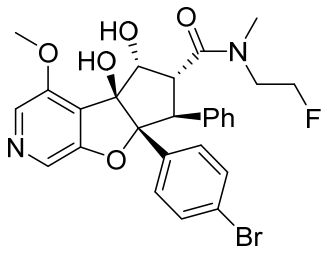
[0863] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((ciclopropil(metil)amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.5 g, 0.93 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), se añadió cianuro de zinc (0.53 g, 4.6 mmol) y polvo de zinc (0.0071 g, 0.12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.010 g, 0.019 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.026 g, 0.028 mmol) a la

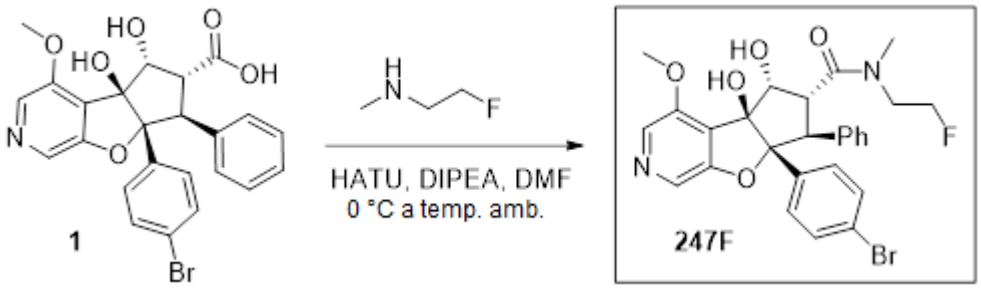
reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((ciclopropil(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 246F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.08 g, 17%; MS (ESI) m/z 484.34$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (t , J = 14.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43-4.41 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.83 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2,27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 0.49-0.36 (m, 4H).

Ejemplo 247

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-

5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 247F)





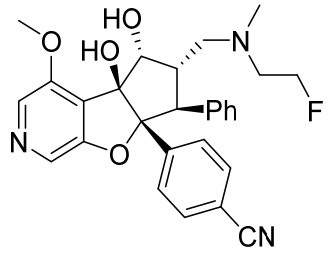
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 247F)

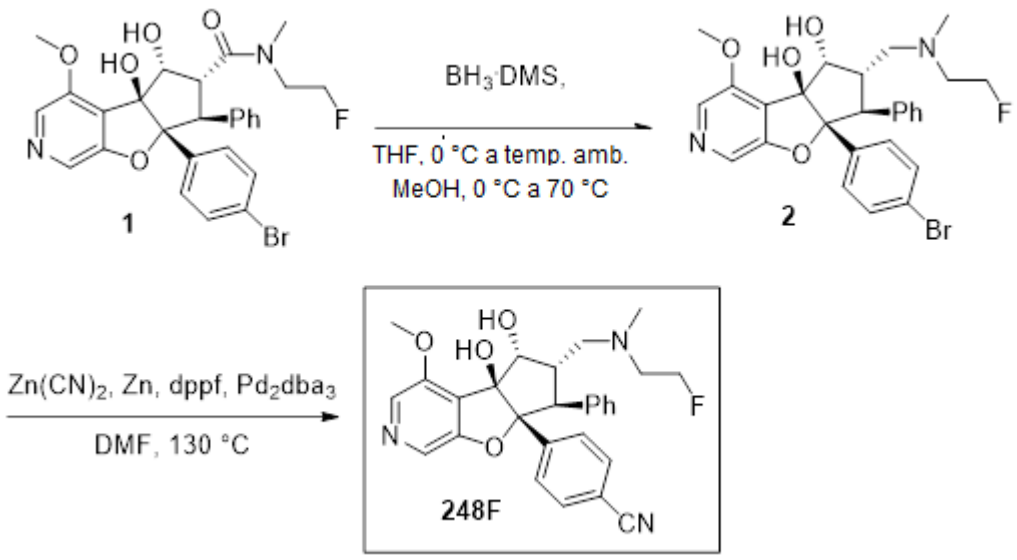
[0864] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a 0 °C, se añadió HATU (1.71 g, 4.51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.66 mL, 9.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió 2-fluoro-N-metiletan-1-amina (1a, 0.510 g, 4.51 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El

sólido precipitado se filtró y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd N° 247F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.15 g, 69%; MS (ESI) m/z 557.41[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H) 6.98-6.89 (m, 3H), 5.73 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 5.5, 17.4 Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.80 (s, 1H).

Ejemplo 248

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 248F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0865] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.15 g, 2.06 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.56 g, 20.63 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de

sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.60 g, (crudo), MS (ESI) m/z 54.,25$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 248F)

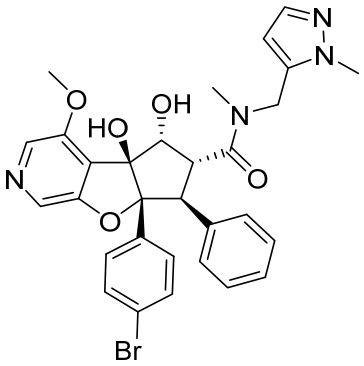
[0866] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)(metil)amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 1.20 g, 2.20 mmol) en N,N-dimetilformamida (24 mL), se añadió cianuro de zinc (1.56 g, 13.24 mmol) y polvo de zinc (0.017 g, 0.264 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue desgasificada con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.032 g, 0.044 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.060 g, 0.066 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó

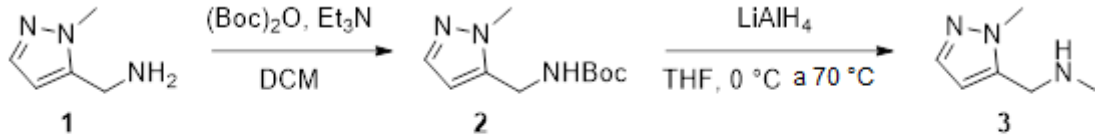
con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC Preparativa para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)(metil) amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.180 g, 18%; MS (ESI) m/z 490.52$[M+1]^+$; los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [ID de chiralpak (4.6 x 250) mm, 5 µ], CO_2/0.1% de TEA en EtOH 80/20 V/V. Pico 1 (40 mg), $[\alpha]_D$-17.3° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 4.970 min, ee: 9954% MS (ESI) m/z 490.2.4$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.06 (d, J = 4.96 Hz 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 13.92 Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H) Pico 2 (Cpd. N° 248F, 57 mg), $[\alpha]_D$+ 18.6° (c 0.276, $CHCl_3$), Rt = 5.948 min, ee: 95.18% MS (ESI) m/z 490.31$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.06 (d, J = 4.9 Hz 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H),

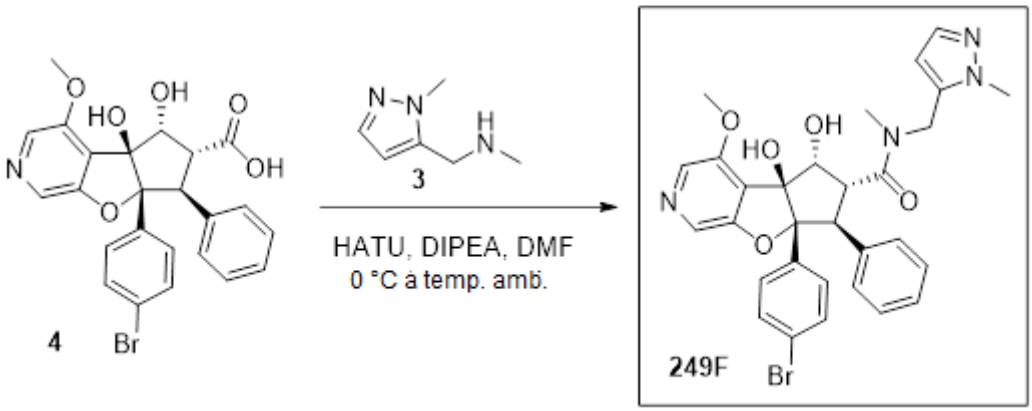
2.85-2.78 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H).

Ejemplo 249

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-5-)il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 249F)







Síntesis de (1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (2)

[0867] A una solución de (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina (1, 0.5 g, 4.5 mmol) en diclorometano (10 mL) y trietilamina (0.627mL, 4.5 mmol) a 0 °C, se añadió di-tert-butil dicarbonato (0.982 g, 4.5 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones puras combinadas se concentraron para proporcionar (1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (2) como un líquido incoloro. Rendimiento: 0.61 g, 67%; MS (ESI) m/z 212.31$[M+1]^+$.

Síntesis de N-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina (3)

[0868] A una solución de (1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (2, 0.6 g, 2.84 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (11.36 mL, 11.36 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente por adición de hidróxido de sodio acuoso durante un período de 15 a 20 minutos. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de una almohadilla de celite. El filtrado obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y

se concentró para obtener N-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) metanamina pura (3). Rendimiento 0.305 g, 85.9%.

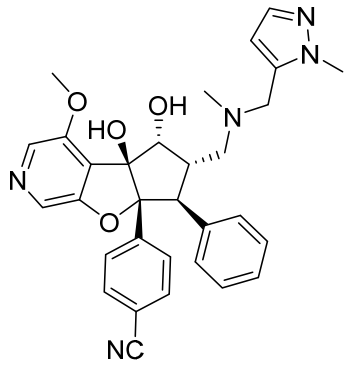
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-((1-metil-1H-pirazol)5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 249F).

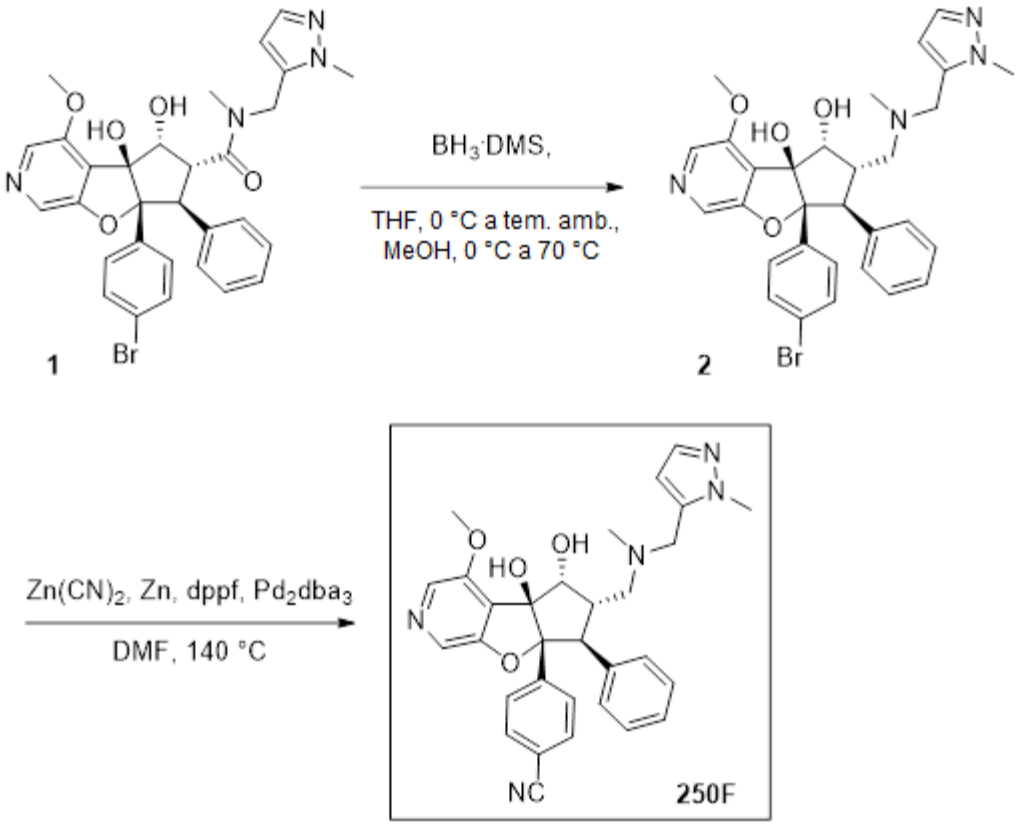
[0869] A la solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (4, 1.00 g, 2.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C, se añadió HATU (2.29 g, 6.03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.81 g, 14.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió N-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il) metanamina (3, 1.24 g, 10.06 mmol) a la misma temperatura y luego se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría para obtener un sólido. El sólido obtenido se filtró, se secó y se trituró con pentano para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxamida (Cpd. N° 249F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.90 g, 74%; MS (ESI) m/z 605.26$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05-6.93 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

Ejemplo 250

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)metil-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 250F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0870] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-N-((1-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.20 g, 1.98 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.7 mL, 29.8 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante

16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (40 mL) a 0 °C y se calentó a reflujo durante 24 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1H-pirazol)-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) Rendimiento: 0.75 g, 64%; MS (ESI) m/z 589.51$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 250F)

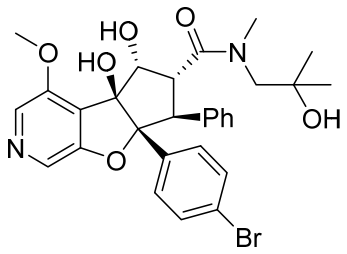
[0871] A una solución de Rac-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1H-pirazol-5)-il)metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.75 g, 1.27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (1.48 g, 12.7 mmol) y polvo de zinc (0.009 g, 0.131 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón para 15 minutos. Se añadió 1,1'-

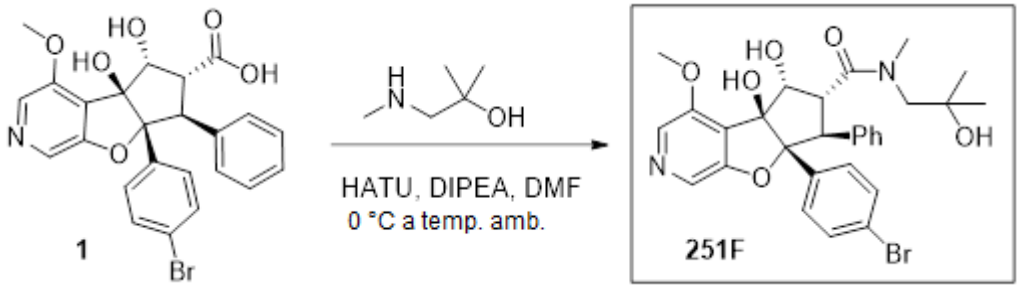
bis(difenilfosfino)ferroceno (0.014 g, 0.025 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.044 g, 0.038 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C durante 8 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 6% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil((1-metil-1H-pirazol-5)-il)metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como sólido blanco. Rendimiento: 0.28 g, 41%; Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK ID (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/0.1% de TEA en EtOH= (60/40), pico 1 (Cpd. N° 250F, 83 mg), $[\alpha]_D$-46.0° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 2.15 min, ee 99.76%; MS (ESI) m/z 538.36$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (d, J =

13.8 Hz, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H); Pico 2 (94 mg), $[\alpha]_D$+ 39.0° (c 0.309, $CHCl_3$), Rt = 2.59 min, ee 98.04%; MS (ESI) m/z 538.36$[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.18 (bs, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 251

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 251F)





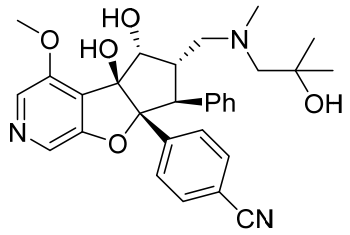
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 251F)

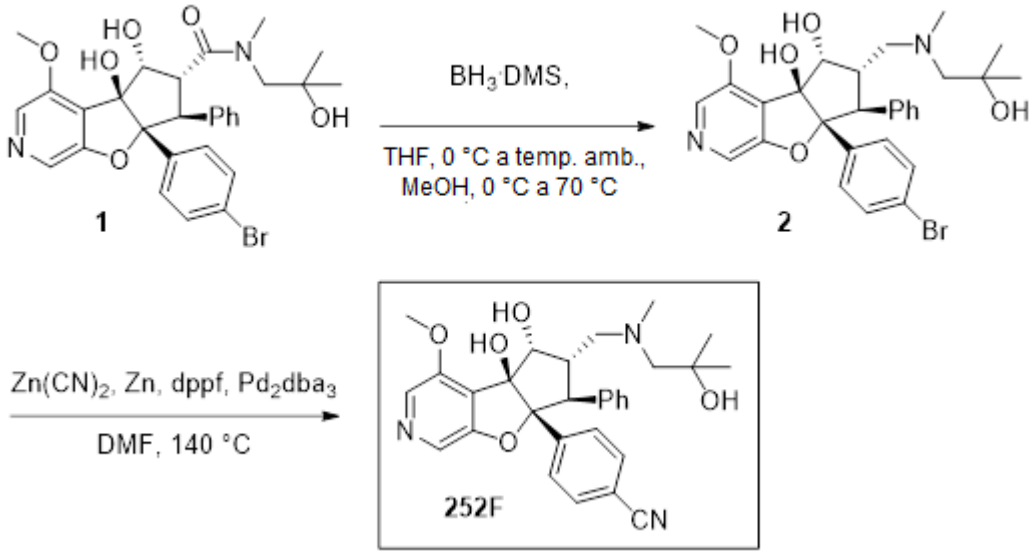
[0872] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.66 mL, 9.03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Luego se añadió 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol (1.550 g, 15.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 251F) como Sólido blanco. Rendimiento: 1.315 g, 82%; MS (ESI) m/z 583.38$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.14-6.91 (m, 7H), 5.09-4.96

(m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.59-4.60 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 4.84, 13.48 Hz, 1H), 3.88 (bs, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Ejemplo 252

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 252F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-

5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0873] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.2 g, 2.05 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.34 g, 30.85 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, (crudo), MS (ESI) m/z 569.46$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil) (metil) amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-

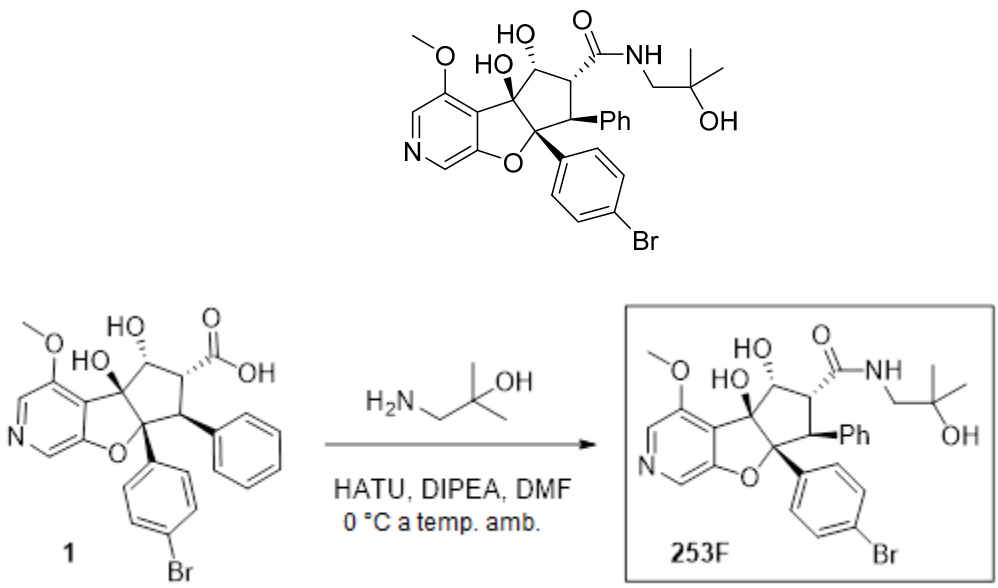
4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 252F)

[0874] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 1.0 g, 1.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (1.23 g, 10.53 mmol) y polvo de zinc (0.057 g, 0.875 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.097 g, 0.175 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.080 g, 0.087 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C por 7 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.273 g, 30%; MS (ESI) m/z 516.53$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron

mediante SFC quiral [chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ], CO_2/0.1% de TEA en MeOH (60/40). Pico 1 (88 mg), $[\alpha]_D$-34.4° (c 0.45, $CHCl_3$), Rt = 1.929 min, ee: 99.92% MS (ESI) m/z 490.24$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (bs, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N ° 252F, 95 mg), $[\alpha]_D$+ 32.0° (c 0.30, $CHCl_3$), Rt = 3.157 min, ee: 98.9% MS (ESI) m/z 516.53$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

Ejemplo 253

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 253F)



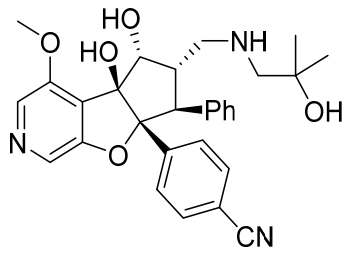
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 253F)

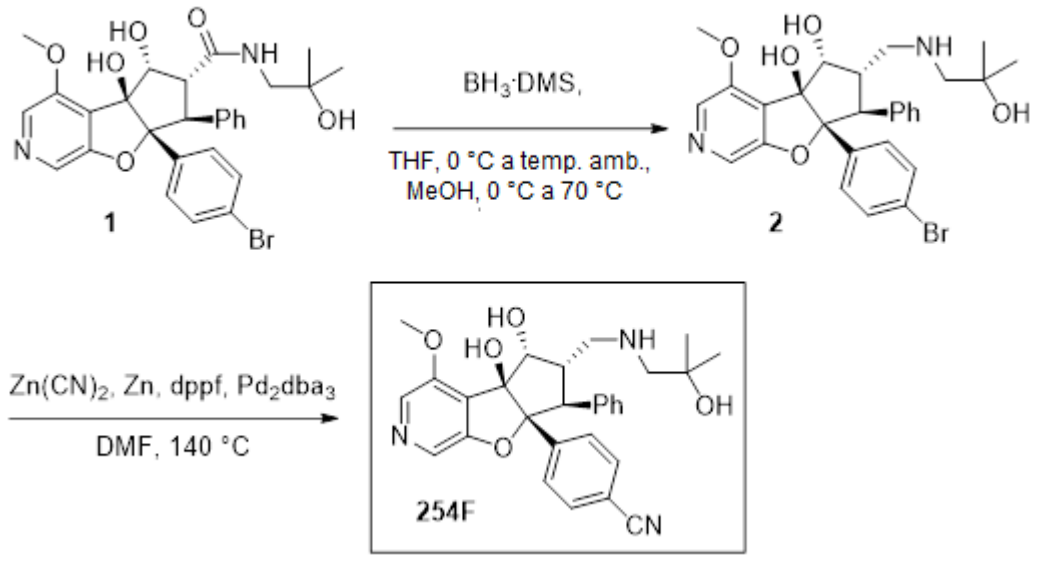
[0875] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.16 g, 9.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0.804 g, 9.03 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó

con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 253F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.80 g, 46%; MS (ESI) m/z 569.23$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.23 (bs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 5.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.33 (d, J = 14.16 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Ejemplo 254

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-((((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 254F)





Síntesis de Rac-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0876] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.7 g, 1.22 mmol) en tetrahidrofurano seco (14 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.933 g, 12.29 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de

gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.559 g, 82%; MS (ESI) m/z 555.47$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 254F)

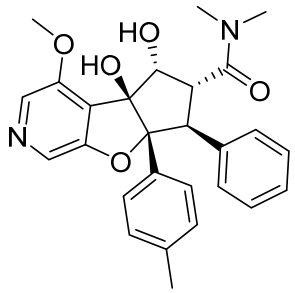
[0877] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.55 g, 0.99 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.175 g, 1.48 mmol) y polvo de zinc (0.0064 g, 0.099 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.072 g, 0.099 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.027 g, 0.029 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse,

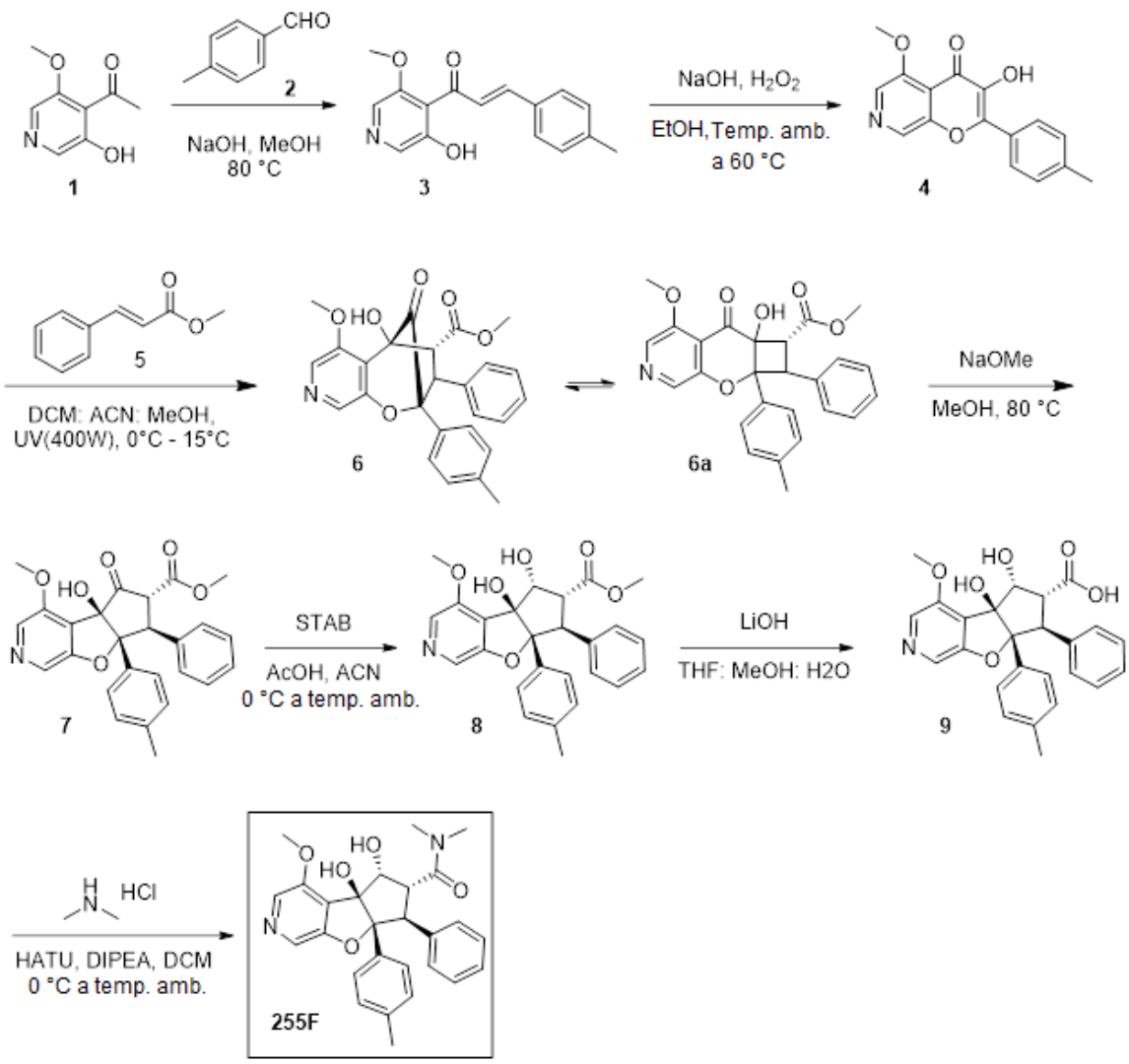
la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 3-5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-6-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.250 g, 51%; MS (ESI) m/z 502.29$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ] en TEA al 0.1% en n-Hexano/EtOH= 85/15 (V/V). Pico 1 (Cpd. N° 254F, 40 mg), $[\alpha]_D$+ 5.20° (c 0.257, $CHCl_3$), Rt = 13.139 min, ee: 99.88%; EM (IEN) m/z 502.28$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.55 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.18 (bs, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.55 (bs, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.05 (s, 6H). Pico 2 (30 mg), $[\alpha]_D$-9.2° (c 0.23, $CHCl_3$), Rt = 27.70 min, ee: 99.16%; MS (ESI) m/z 502.28$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.35

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.55 (bs, 2H), 2.43 (bs, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.05 (s, 6H).

Ejemplo 255

Rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 255F)





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

[0878] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 10.0 g, 59.8 mmol) en metanol (250 mL), se añadió hidróxido de sodio (7.1 g, 179.6 mmol) seguido de la adición de 4-metilbenzaldehído (2, 7.1 g, 59.8 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con agua (200 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con pentano y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(p-tolilo)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 16.0 g, 99%; MS (ESI) m/z 270.12[M+1]$^+$.

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(p-tolilo)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4)

[0879] A una solución de (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(p-tolilo)prop-2-en-1-ona (3, 16.0 g, 59.4 mmol) en etanol (480 mL) a 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (2.8 g, 71.3 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (47.1 mL, 416.2 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60 °C. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó a pH ~ 7 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6M. Luego se filtra y se seca. El sólido obtenido se trituró con etanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-hidroxi-5-metoxi-2-(p-tolilo)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4) como sólido amarillo Rendimiento: 3.8 g, 23.0%; MS (ESI) m/z 284.32[M+1]$^+$.

Síntesis de rac-metilo (3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(p-tolilo)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato (6)

[0880] A una solución de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(p-tolilo)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4, 3.80 g, 13.5 mmol) y cinamato de metilo (5, 21.93 g, 135.2 mmol) en diclorometano (300 mL), se colocó acetonitrilo (150 mL) y metanol (150 mL) en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 12 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(p-tolilo)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6) como un sólido marrón amarillento. Rendimiento: 5.0 g, crudo. MS (ESI) m/z 446.46$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxilato (7)

[0881] El compuesto crudo rac-metilo (3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(p-tolilo)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino [2,3-c]piridin-4-carboxilato (6, 5.0 g) se suspendió en metanol (50 mL) y se trató con metóxido sódico al 25% en metanol (24 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se diluyó con solución acuosa de

cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 4.5 g, crudo. MS (ESI) m/z 446.46$[M+1]^+$.

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

[0882] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7, 4.50 g, 10.11 mmol) en acetonitrilo (45 mL) a 0 °C se les añadió triacetoxiborohidruro sódico (21.93 g), 101.1 mmol) y ácido acético (5 mL, 101.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyentes. Las fracciones deseadas se

concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.5 g, 55.3%; MS (ESI) m/z 448.43[M+1]$^+$.

Síntesis de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9)

[0883] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8, 2.50 g, 5.59 mmol) en metanol: tetrahidrofurano: agua (2:1:1, 50 mL) , se añadió hidróxido de litio (1.34 g, 55.9 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado obtenido se filtró y se secó al vacío para dar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9) como un sólido blanco. Rendimiento: 2.0 g, 83%; MS (ESI) m/z 434.26[M+1]$^+$.

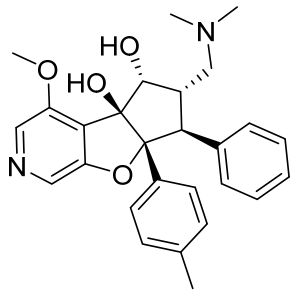
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 255F)

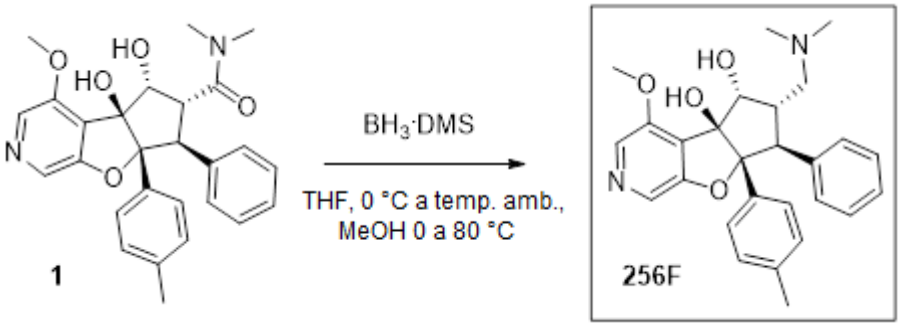
[0884] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (9, 0.5 g, 1.15 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.31 g, 3.77 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.23 mL, 6.90 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.470 g, 5.77 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua helada. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-7a-(p-tolilo)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 255F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.5 g, 94%; MS (ESI) m/z

461.29[M+1]$^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 5H), 6.88-6.83 (m, 4H) 5.52 (s, 1H), 5.01 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.32 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.44 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 5.56 Hz, J = 13.48 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Ejemplo 256

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 256F)





Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 256F)

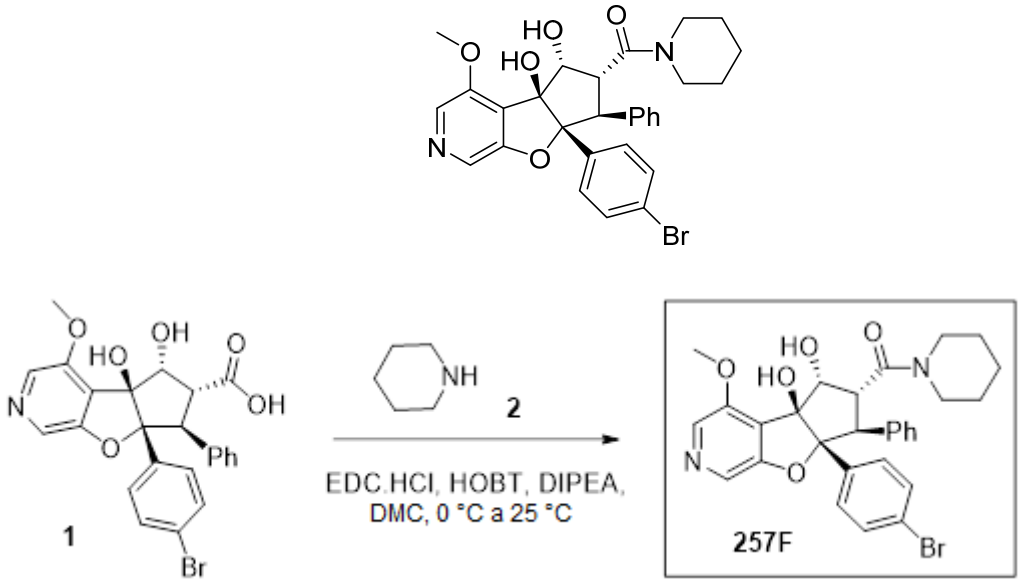
[0885] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-7a-(p-tolilo)-

4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.6 g, 1.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.48 mL, 19.5 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 10 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo el compuesto con 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(p-tolilo)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 0.330g. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK IG (4.6 x 150) mm, 5 µ] en CO_2/0.1% de TEA en EtOH= (60/40). Pico 1 (Cpd. N° 256F, 86 mg), $[\alpha]_D$-32.0° (c 0.51, $CHCl_3$), Rt = 3.32 min, ee: 99.86%; EM (IEN) m/z 447.28$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H) 6.99-6.93 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.76 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, J = 13.84 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.55

(s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (d, J = 11.92 Hz, 1H) ; Pico 2 (87 mg), $[\alpha]_D$ + 35.2° (c 0.269, $CHCl_3$), Rt = 4.149 min, ee: 99.90%; MS (ESI) m/z 447.28$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H) 6.99-6.93 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.76 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, J = 13.84 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (d, J = 11.92 Hz, 1H).

Ejemplo 257

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (Cpd. N° 257F)



Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

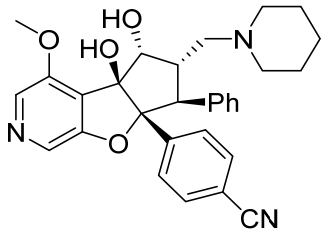
ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) (piperidin-1-il) metanona (Cpd. N° 257F)

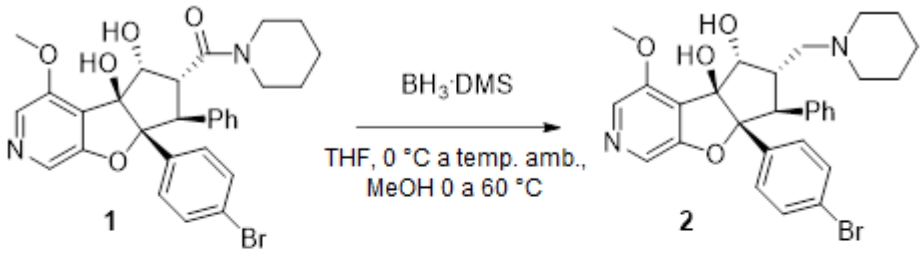
[0886] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.0 g, 2.0 mmol) en diclorometano (25.0 mL), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.16 g, 6.0 mmol), hidroxibenzotriazol (0.82 g, 6.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.5 mL, 12.2 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, se añadió piperidina (2, 0.297 g, 10.1 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (Cpd. N° 257F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.80 g, 70%; MS (ESI) m/z 565.26$[M+1]^+$, UPLC: 99.79%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 4H) 6.97-6.93 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.11 (d, J =

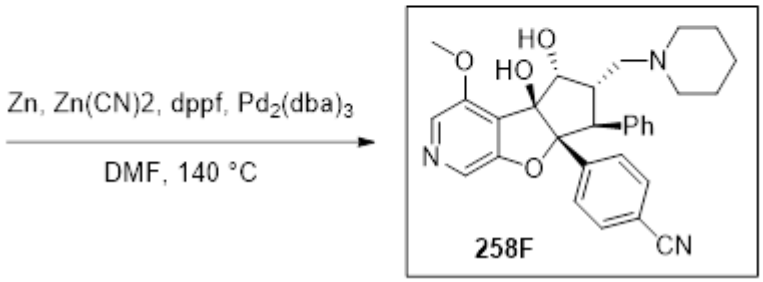
5.4 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 4.9 Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (bs, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 2H).

Ejemplo 258

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 258F)







Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0887] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(piperidin-1-il)metanona (1, 0.80 g, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.2 mL, 16.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 60 °C durante 4 h. Los solventes se concentraron dando crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (4 g, columna RediSep) usando metanol al 7% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 60%; MS (ESI) m/z 551.1$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 258F)

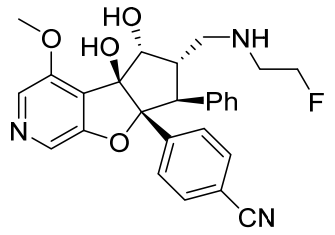
[0888] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-

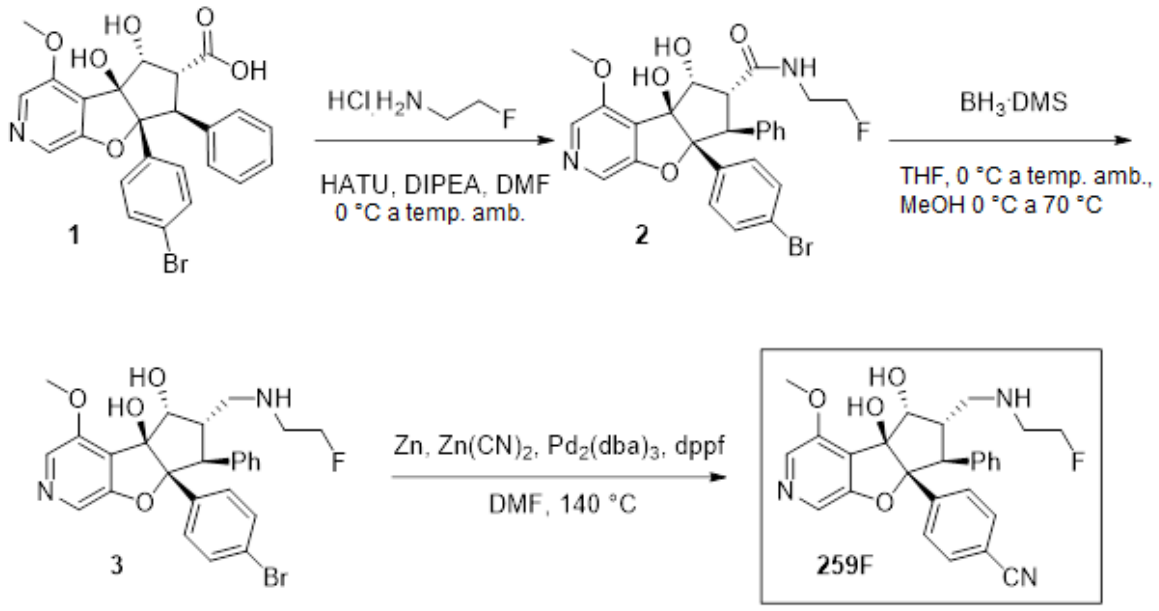
4b,5-diol (2, 0.4 g, 0.72 mmol) en N,N-dimetilformamida (3.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (0.508 g, 4.34 mmol) y zinc (0.047 g, 0.72 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.092 g, 0.166 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.152 g, 0.166 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2.5 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar mediante HPLC de preparación de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(piperidin-1-ilmetil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.350 g, 82%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [Chiralpak IA (4.6 x 250) mm] usando 0.1% de TEA en fase móvil n-Hexano/IPA (80/20) (v/v). Pico 1 (31 mg); $[\alpha]_D$+ 11.5°

(c 0.34, $CHCl_3$), Rt = 14.5, ee > 99%; MS (ESI) m/z 498.32$[M+1]^+$; UPLC: 97.70%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 4.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.52-1.50 (m, 5H), 1.37 (s, 3H). Pico 2 (Cpd. N° 258F, 17 mg); $[\alpha]_D$-10.4° (c 0.23, $CHCl_3$), Rt = 22.8, ee > 99%; MS (ESI) m/z 497.91$[M+1]^+$; UPLC: 99.60%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 259

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 259F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2)

[0889] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.350 g, 0.702 mmol) en N,N-dimetilformamida (3.5 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (0.40 g, 1.05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.34 mL, 2.10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la vez que se añadió clorhidrato de 2-fluoroetan-1-amina (0.349 g, 3.51 mmol) a la misma temperatura y la reacción

se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.34 g, 89%; MS (ESI) m/z 543.39$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0890] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(2-fluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2, 0.34 g, 0.626 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.951 g, 12.52 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano

como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.250 g, 76%; MS (ESI) m/z 529.42$[M+1]^+$.

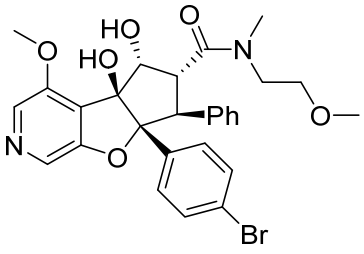
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 259F)

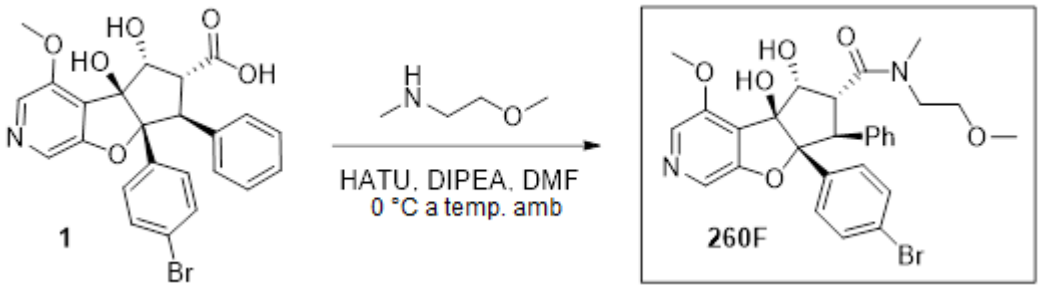
[0891] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(((2-fluoroetil) amino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 0.25 g, 0.472 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL), se añadió cianuro de zinc (0.083 g, 0.708 mmol) y polvo de zinc (0.003 g, 0.047 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.034 g, 0.047 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.012 g, 0.014 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-fluoroetil)amino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 259F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.015 g, 7%; MS (ESI) m/z 476.25$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12-7.01 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 4H), 3.15-3.10 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H) .

Ejemplo 260

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 260F)





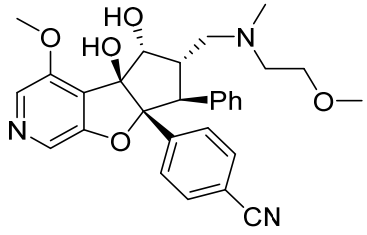
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 260F)

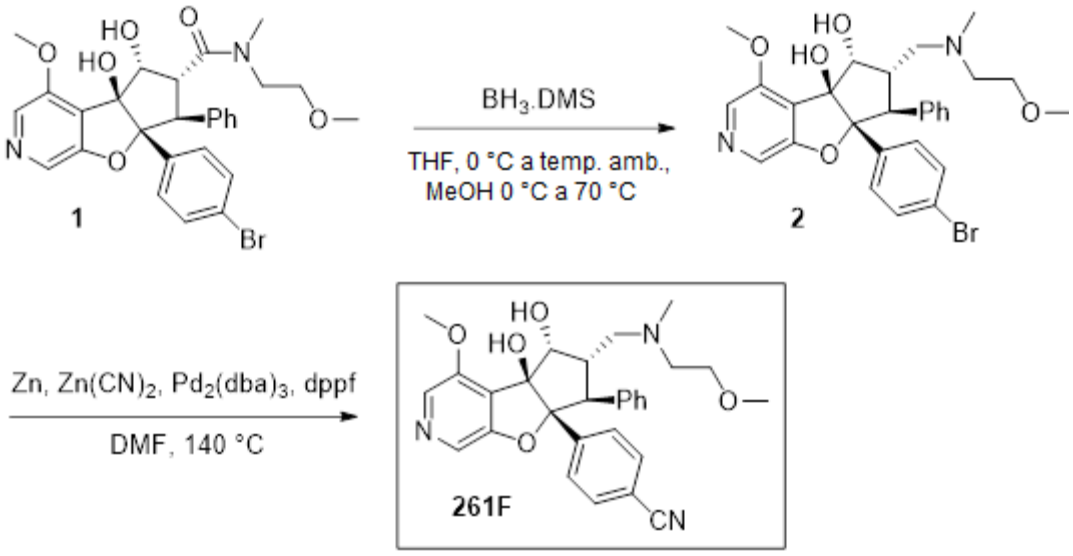
[0892] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.66 mL, 9.03 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió 2-metoxi-N-metiletan-1-amina (1.340 g, 15.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 260F) como un sólido blanco. Rendimiento:

1.315 g, 82%; MS (ESI) m/z 569.38[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) 8.10 (d, J = 3.56 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 17.24 Hz, 2H), 7.07-6.89 (m, 7H), 5.72 (s, 1H), 5.70 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.32, 13.08 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.88 (d, J = 3.56 Hz, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.66 (t, J = 10.36 Hz, 1H), 3.44 (s) , 2H), 3.20 (s, 1H), 2.78 (s, 3H).

Ejemplo 261

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 261F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino) metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0893] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.100 g, 1.93 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.19 g, 28.95 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con metanol al 5% en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.39 g, 69%; MS (ESI) m/z 555.46$[M+1]^+$.

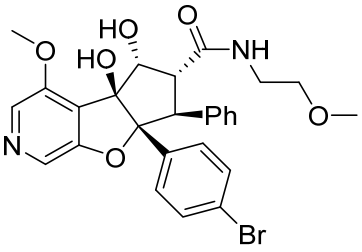
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 261F)

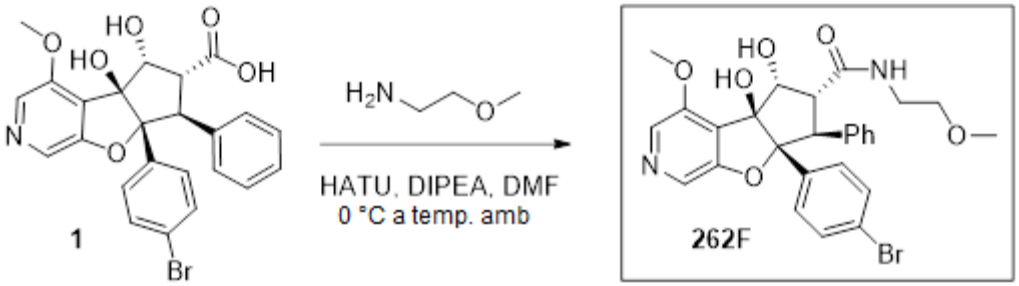
[0894] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.39 g, 0.70 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL), se añadió cianuro de zinc (0.494 g, 4.21 mmol) y polvo de zinc (0.022 g, 0.35 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.038 g, 0.07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.032 g, 0.035 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C para 9 horas. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.137 g,

39%; MS (ESI) m/z 502.26[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ], CO_2/0.1% de TEA en etanol 80/20 (v/v). Pico 1 (44 mg), $[\alpha]_D$-44.1° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 6.220 min, ee: 99.64% MS (ESI) m/z 502.26[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.0 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41-2,39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (d, J = 10.72 Hz, 1H). Pico 2 (Cpd. N° 261F, 44 mg), $[\alpha]_D$ + 31.4° (c 0.265, $CHCl_3$), Rt = 7.523 min, ee: 97.28% MS (ESI) m/z 502.29[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 5.0 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (d, J = 10.72 Hz, 1H).

Ejemplo 262

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 262F)





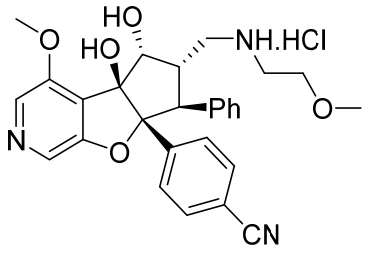
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 262F)

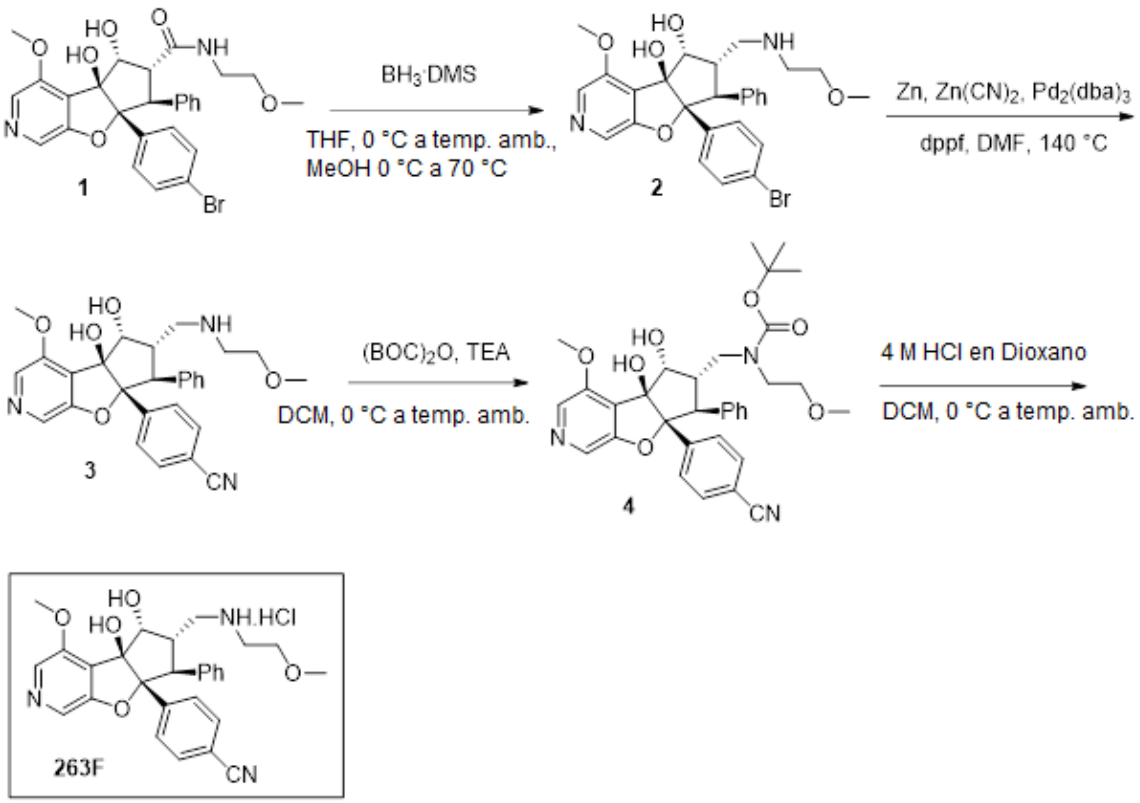
[0895] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.0 g, 4.01 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C, se añadió 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-oxidhexafluorofosfato (2.28 g, 6.02 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.98 mL, 12.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió 2-metoxietano-1-amina (1.50 g, 20.05 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con

agua fría. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 262F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.55 g, 70%; MS (ESI) m/z 555.21[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.38 (t, J = 5.12 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 7H), 5.66 (s, 1H), 5.03 (d, J = 3.88 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.08 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 7H).

Ejemplo 263

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo clorhidrato (Cpd. N° 263F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0896] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-(2-metoxietil)-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.50 g, 2.70 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3, 7 g, 40.5 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0

°C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-10% de amoniaco metanólico en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.00 g, 69%, MS (ESI) m/z 541.21$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (3)

[0897] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-(((2-metoxietil) amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.950 g, 1.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (1.23 g, 10.52 mmol) y polvo de zinc (0.057 g, 0.875 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.097 g, 0.175 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.080 g, 0.0875 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la

mezcla se calentó a 140 °C para 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil) amino) metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.163 g, 19%; MS (ESI) m/z 488.32$[M+1]^+$.

Síntesis de terc-butilo-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)(2-metoxietil)carbamato (4)

[0898] A una solución de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil) amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (3, 0.15 g, 0.37 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0 °C, se añadió trietilamina (0.08 mL, 0.61 mmol), anhídrido de Boc (0.1 mL, 0.45 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para

dar el producto crudo. El producto crudo se lavó con n-pentano para dar rac-terc-butil(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)(2-metoxietil)carbamato como un sólido blanco. Rendimiento: 0.15 g, 83%; MS (ESI) m/z 588.56[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [chiralpak IC (4.6 x 250) mm, 5 µ], n-Hexano/Isopropanol= 70/30 (v/v). El pico 1 (48 mg) y el pico 2 (4, 45 mg).

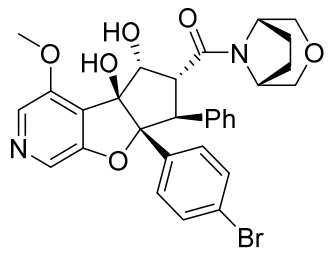
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo clorhidrato (n.º de ref. 263F)

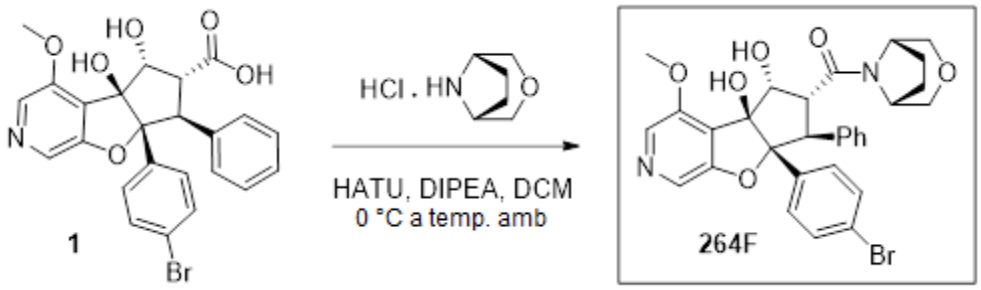
[0899] A una solución de terc-butilo (((4bR,5S,6R,7R,7aS)-7a-(4-cianofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil)(2-metoxietil) carbamato (4, 0.045 g, 0.076 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C, se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (1 mL) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo obtenido se trituró con una mezcla de éter y n-pentano, se filtró y se secó para proporcionar 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-(((2-

clorhidrato de metoxietil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. 263F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.032 g, 84%; Pico 1 (32 mg), $[\alpha]_D$-12.0° (c 0.20, $CHCl_3$), Rt = 9.10 min [CHIRALPAK IG (4.6 x 250) mm, 5µ] CO_2/0.2% trietilamina en metanol= (80/20)] , ee: 99.56% MS (ESI) m/z 488.26$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 5H), 6.02 (bs, 1H), 5.44 (bs, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, J = 14.08 Hz, 1H), 3.61 (bs, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.77 (bs, 1H).

Ejemplo 264

Rac-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (Cpd. 264F)





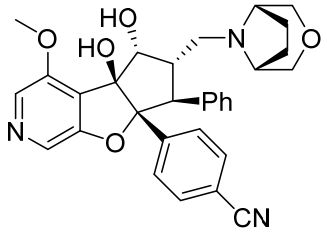
Síntesis de Rac-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 264F)

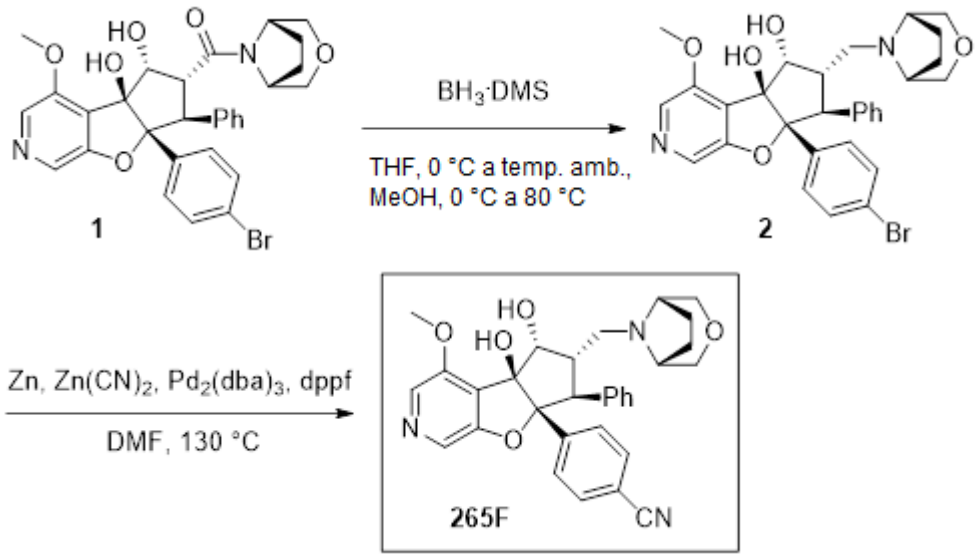
[0900] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.5 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.28 mL, 18.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió clorhidrato de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (0.9 g, 6.03 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 264F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.70 g, 95%; MS (ESI) m/z 593.21$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 6H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.08 (bs, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H).

Ejemplo 265

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 265F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0901] A una solución de Rac-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (1, 1.20 g, 2.02 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.90 mL, 20.2 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 10 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.0 g, (crudo); MS (ESI) 579.21 m/z$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. 265F)

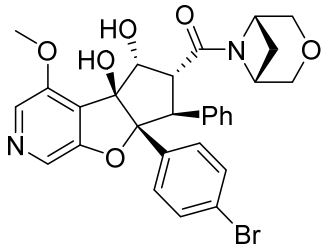
[0902] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il) metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 1.0 g, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (0.98 g, 0.86 mmol) y polvo de zinc (0.013 g, 0.020 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue desgasificada con argón durante 15 min. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.019 g, 0.035 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.047 g, 0.052 mmol) a la

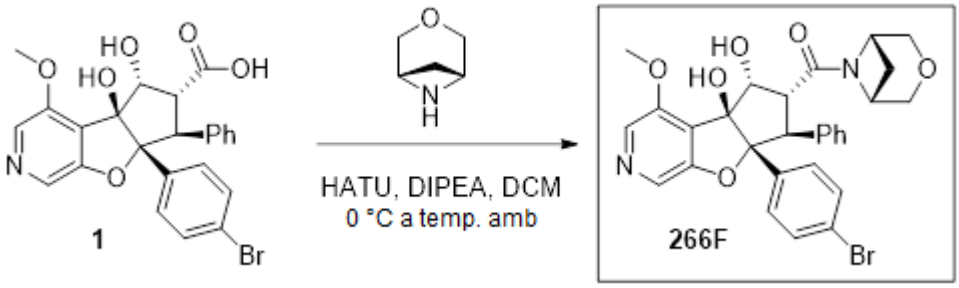
reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.30 g; MS (ESI) m/z 526.36$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK IA (4.6 x 250) mm, 5 µ] en CO_2/0.1% de TEA en MeOH (80/20). Pico 1 (Cpd. N° 265F, 72 mg), $[\alpha]_D$-26.5° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 6.077 min, ee: 99.84%; MS (ESI) m/z 526.26$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.15 (bs, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 4H). Pico 2 (104 mg), $[\alpha]_D$+ 39.2° (c 0.258, $CHCl_3$), Rt = 7.813 min, ee: 99.68%; MS

(ESI) m/z 526.26[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 4H).

Ejemplo 266

Rac-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) metanona (Cpd. 266F)





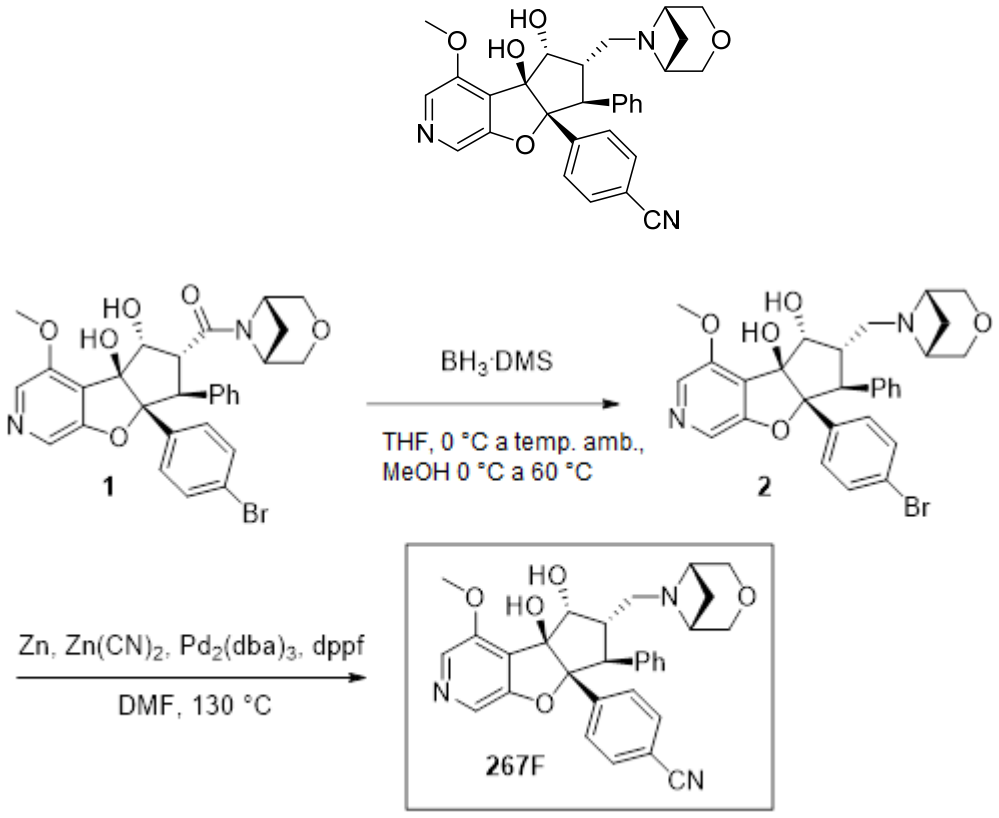
Síntesis de Rac-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 266F)

[0903] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.0 g, 2.0 mmol) en diclorometano (15 mL), se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridinio-3-óxido (1.14 g, 6.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.37 mL, 8.0 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió luego (1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptano (0.39 g, 4.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró y el sólido obtenido se tomó en agua helada, se filtró y se secó para dar rac-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 266F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.92 g, 79%; MS (ESI) m/z 579.25$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-6.93 (m, 7H), 5.74-4.73 (m, 3H), 4.65-4.16 (m, 4H), 4.01-3.73 (m, 7H), 2.57 (bs, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H).

Ejemplo 267

Rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-

7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. 267F)



Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0904] A una solución de Rac-((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (1, 0.35 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.57 mL, 6.0 mmol) a 0 °C. La

mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en dos columnas de intercambio iónico Strata X-C de 2 g de Phenomenex. Las columnas se lavaron con acetonitrilo y luego con metanol. A continuación, el producto se eluyó con una mezcla 1:2:7 de hidróxido de amonio: diclorometano: metanol. El eluyente que contenía el producto deseado se concentró para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.11 g, 32%; MS (ESI) m/z 565.25$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 267F)

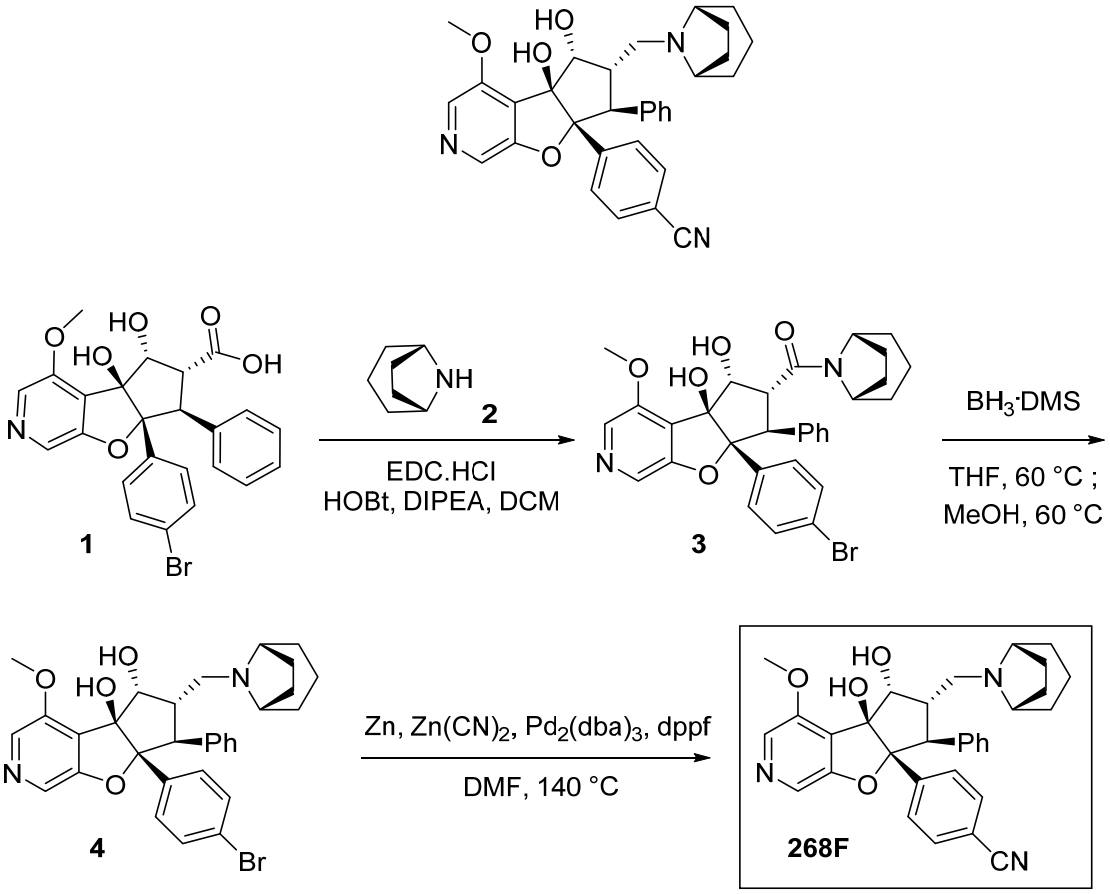
[0905] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il) metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.15 g, 2.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3.0 mL) a temperatura ambiente,

se añadió cianuro de zinc (186 mg, 1.59 mmol) y zinc (16 mg, 0.26 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó el mezcla con argón durante 15 min. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (43 mg, 0.059 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (53 mg, 0.059 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 1.5 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il) benzonitrilo (Cpd. N° 267F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.075 g, 55%; MS (ESI) m/z 512.30$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 3H), 6.18 (bs, 1H),

5.71 (s, 1H), 4.53 (d, J = 3.84 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.84 Hz, 1H), 3.87 (bs, 4H), 3.60 (d, J = 10.16 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 7.9 Hz , 12.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 10.64 Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.88 (s, 1H) 1.62 (d, J = 7.88 Hz, 1H).

Ejemplo 268

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 268F)



Síntesis de Rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (3)

[0906] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.05 g, 0.10 mmol) en diclorometano (5.0 mL), se añadió en 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.043 g, 0.32 mmol), hidroxibenzotriazol (0.04 g, 0.3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.5 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octano (2, 0.016 g, 0.15 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 23.0 mg, 43%. MS (ESI) m/z

591.18[M+1]$^{+}$; UPLC 99.6%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, a alta temperatura VT (373K) δ: 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.01-1.78 (m, 8H), 1.60-1.55 (m, 4H).

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4)

[0907] A una solución de Rac-((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (3, 0.50 g, 0.84 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.2 mL, 2.1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol (5.0 mL) y se calentó de nuevo durante 10 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 5-20% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4) como sólido blanco. Rendimiento: 0.45 g, 92%; MS (ESI) m/z 577.4[M+1]$^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 268F)

[0908] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (4, 0.450 g, 0.78 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió cianuro de zinc (0.543 g, 4.6 mmol) y zinc (0.005 g, 0.078 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.130 g, 0.23 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.214 g, 0.023 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El

producto crudo se purificó mediante combi-flash (4 g, columna RediSep) usando 0-15% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 140 mg, 35%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [Chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ]; 0.1% de TEA en n-Hexano/IPA= 60/40 (V/V); El pico 1 (9 mg), $[\alpha]_D$+ 33.1° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 9.36, ee > 99%; MS (ESI) m/z 523.93$[M+1]^+$; UPLC: 98.8%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.6 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.97 (bs, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.74-1.31 (m, 10 H); Pico 2 (Cpd. N° 268F, 8 mg), $[\alpha]_D$-58.9° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 14.22, ee > 99%; MS (ESI) m/z 524.31$[M+1]^+$; UPLC: 97.3%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.95 (m, 1H),

3.88 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.95 (bs, 1H), 2.60 (bs, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.59-1.14 (m, 10H).

Ejemplo 269

Rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 269F)

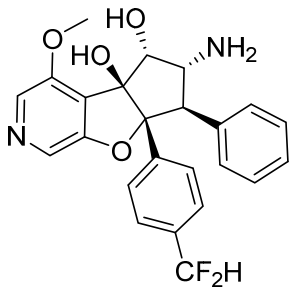
Síntesis de rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 269F)

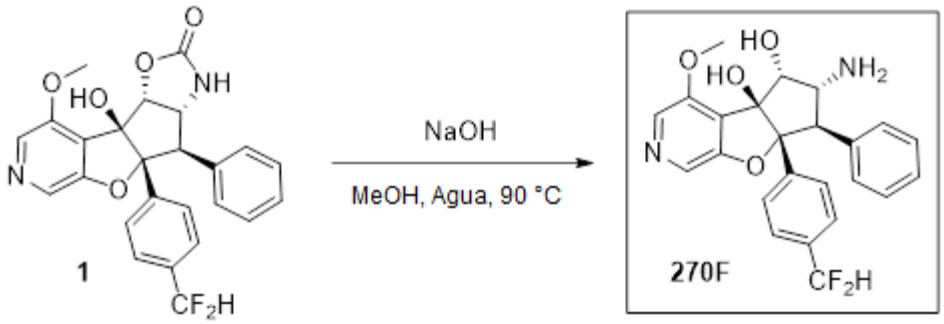
[0909] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.5 g, 1.0 mmol) en tolueno (10 mL), trietilamina (0.2 mL, 1.5 mmol) y difenilfosforilazida (0.29 mL, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua (10 mL) y el sólido precipitado se filtró y se lavó con pentano y después se secó para dar rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-

2-ona (Cpd. N° 269F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.36 g, 73%; MS (ESI) m/z 467.24[M+1]$^+$, UPLC: 95.03%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10-6.79 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 5.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

Ejemplo 270

Rac-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 270F)



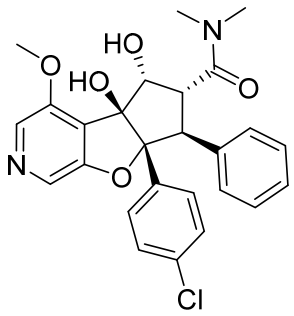


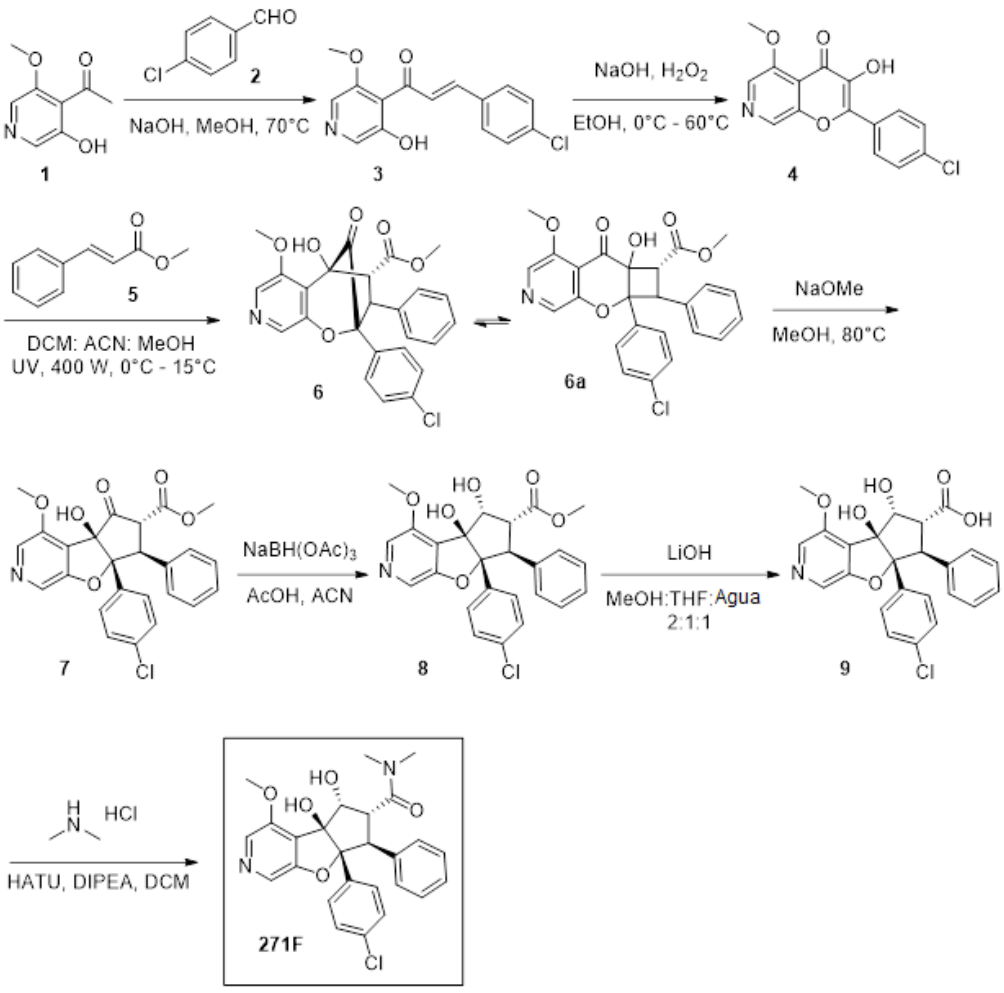
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 270F)

[0910] A una solución de rac-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(difluorometil)fenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-oxazolo[4",5":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (1, 0.35 g, 0.74 mmol) en metanol: agua (1:1), se añadió hidróxido de sodio (0.089 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de completarse, el metanol se concentró y el sólido obtenido se filtró y se lavó con dietiléter, se secó al vacío para dar rac-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-amino-7a-(4-(difluorometil)fenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 270F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.19 g, 58%; MS (ESI) m/z 441.19$[M+1]^+$, UPLC: 97.71%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35-6.68 (m, 10H), 5.54 (bs, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.53 (bs, 2H).

Ejemplo 271

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 271F)





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

[0911] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 5.0 g, 29.9 mmol) y 4-clorobenzaldehído (2, 4.2 g, 29.9 mmol) en metanol (50 mL), se añadió hidróxido de

sodio (3.60 g, 89.8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó a alto vacío para proporcionar (E)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi)-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 8.0 g, 92.0%; MS (ESI) m/z 290.39$[M+1]^+$.

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4)

[0912] A una solución de (E)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (3, 20.0 g, 69.2 mmol) en etanol (500 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota hidróxido de sodio (3.30 g, 83.0 mmol) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (55.0 mL, 48.4 mmol). La masa de reacción se agitó durante 30 min a 60 °C. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío, pentano y se secó a alto vacío para proporcionar 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona. (4) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4.8 g, 23%; MS (ESI) m/z 304.09$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-metilo (6R)-7a-(4-clorofenil)-5a-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-5a,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclobuta[5,6]pirano[2,3-c]piridin-6-carboxilato (6)

[0913] Una solución de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-5-metoxi-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4, 4.80 g, 15.80 mmol) y cinamato de metilo (5, 25.60 g, 158.0 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de reacción se irradió bajo 400 vatios de luz UV durante 16 ha 0 °C-15 °C. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (6R)-7a-(4-clorofenil)-5a-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-5a,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclobuta[5,6]pirano[2,3-c]piridin-6-carboxilato (6) como un sólido marrón amarillento. Rendimiento: 6.10 g, crudo; MS (ESI) m/z 466.82$[M+1]^+$.

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

[0914] El compuesto crudo rac-metilo (6R)-7a-(4-clorofenil)-5a-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-5a,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclobuta[5,6]pirano[2,3-c]piridin-6-carboxilato (6, 6.10 g, 12.90 mmol) se suspendió en metanol (60.0 mL) y se trató con

metóxido sódico al 25% en metanol (30.0 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7)

Rendimiento: 5.56 g, crudo.

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

[0915] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7, 5.50 g, 11.80 mmol) en acetonitrilo (55 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15.0 g, 70.09 mmol) y ácido acético (7.0 mL, 118.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el

producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 1-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.90 g, 71.0%; MS (ESI) m/z 468.40$[M+1]^+$.

Síntesis de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9)

[0916] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8, 2.30 g, 4.92 mmol) en metanol: tetrahidrofurano: agua (2:1:1, 40 mL), se añadió hidróxido de litio (1.18 g, 49.20 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación, la masa de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH ~ 2-3. El precipitado se filtró y se lavó con n-pentano y se secó a vacío para dar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9) como un

sólido blanco. Rendimiento: 1.90 g, 85%; MS (ESI) m/z 454.19$[M+1]^+$.

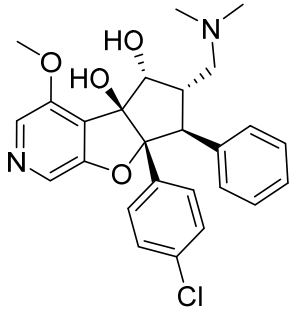
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 271F)

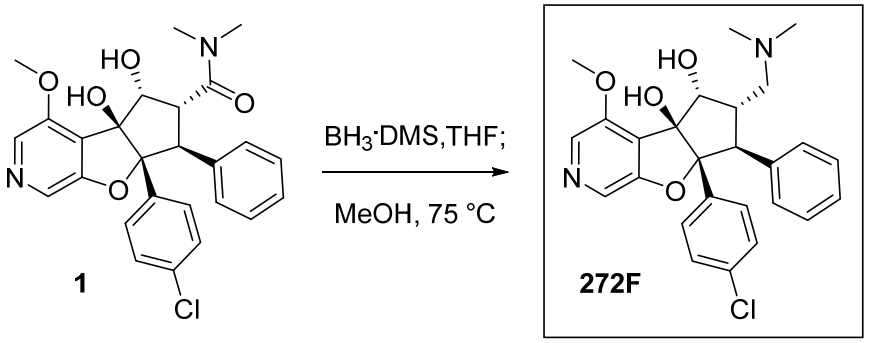
[0917] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (9, 0.90 g, 1.98 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.12 g, 2.97 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.20 mL, 11.88 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación se añadió clorhidrato de N,N-dimetilamina (0.80 g, 9.90 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se lavó con n-pentano y se secó para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 271F)

como un sólido blanco. Rendimiento: 0.91 g, 81%; MS (ESI) m/z 481.20[M+1]$^+$.

Ejemplo 272

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 272F)





Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 272F)

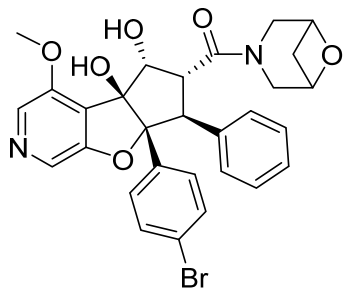
[0918] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N,N-dimetil-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.40 g, 0.83 mmol) en tetrahidrofurano seco (8

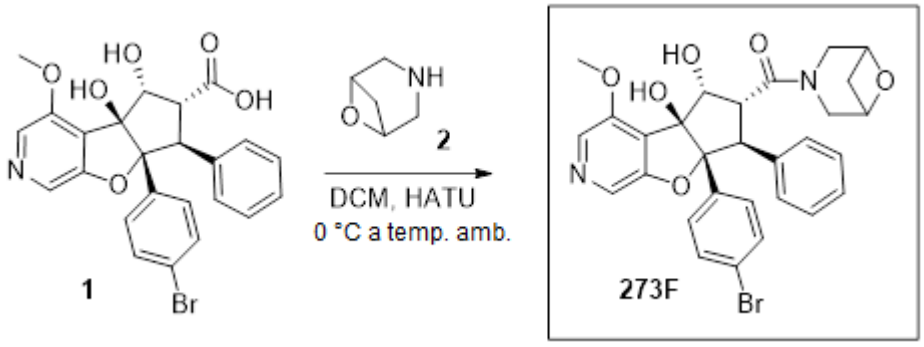
mL) a 0 °C , se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.60 mL, 16.6 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 48 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice eluyendo el compuesto con 1-5% de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-clorofenil)-6-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 0.30 g 85%; MS (ESI) m/z 467.42$[M+1]^+$. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Chiralpak IA (4.6 x 150) mm, 5 µ], CO_2/EtOH 60/40 V/V. Pico 1 (Cpd. N° 272F, 120 mg), $[\alpha]_D$-30.0° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 2.977 min, ee: 99.9% MS (ESI) m/z 467.28$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 4H) 7.01-6.97 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J = 14.12 Hz 1H), 3.10 (bs, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.96 (d, J = 9.88 Hz, 1H); Pico 2 (110 mg), $[\alpha]_D$+ 28.4° (c 0.30, $CHCl_3$), Rt = 3.483 min, ee: 99.78%, MS (ESI) m/z 467.27$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 4H) 7.01-6.97 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J = 14.12 Hz 1H), 3.10 (bs, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.96 (d, J = 9.88 Hz, 1H).

Ejemplo 273

Rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 273F)





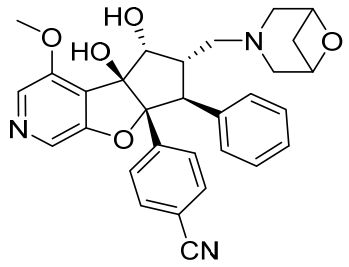
Síntesis de rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 273F)

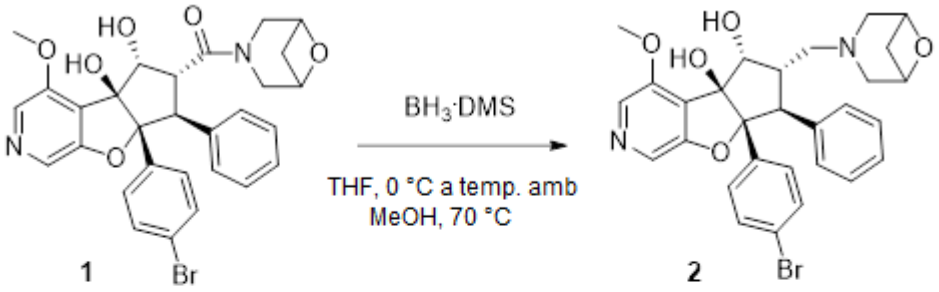
[0919] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.50 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.2 mL, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Luego se añadió 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (2, 0.613 g, 4.52 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (Cpd. N° 273F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.5 g, 88%; MS (ESI) m/z 579.21$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 4H) 6.99-6.93 (m, 3H),

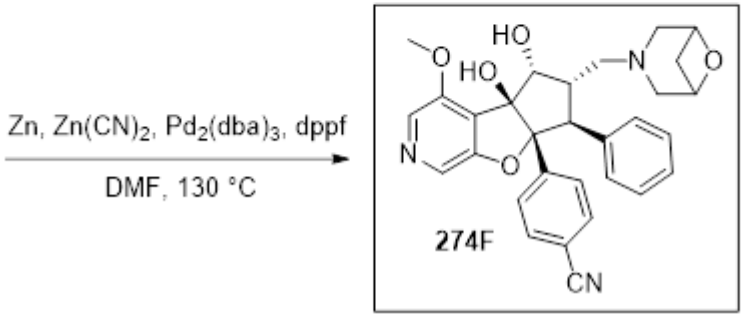
5.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.59-4.5 (m, 2H), 4.45 (t, J = 26.8 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.32 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 13.92 Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.10 (t, J = 7.24 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H).

Ejemplo 274

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 274 F)







Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0920] A una solución de rac-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5Hciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanona (1, 1.30 g, 2.22 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (5.0 mL, 44.9 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-7a.-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.3 g, (crudo); MS (ESI) m/z 567.39$[M+1]^+$.

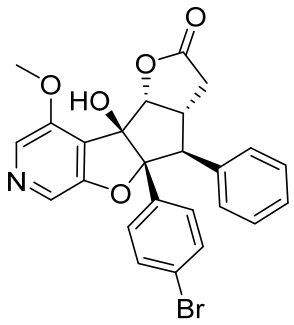
Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 274F)

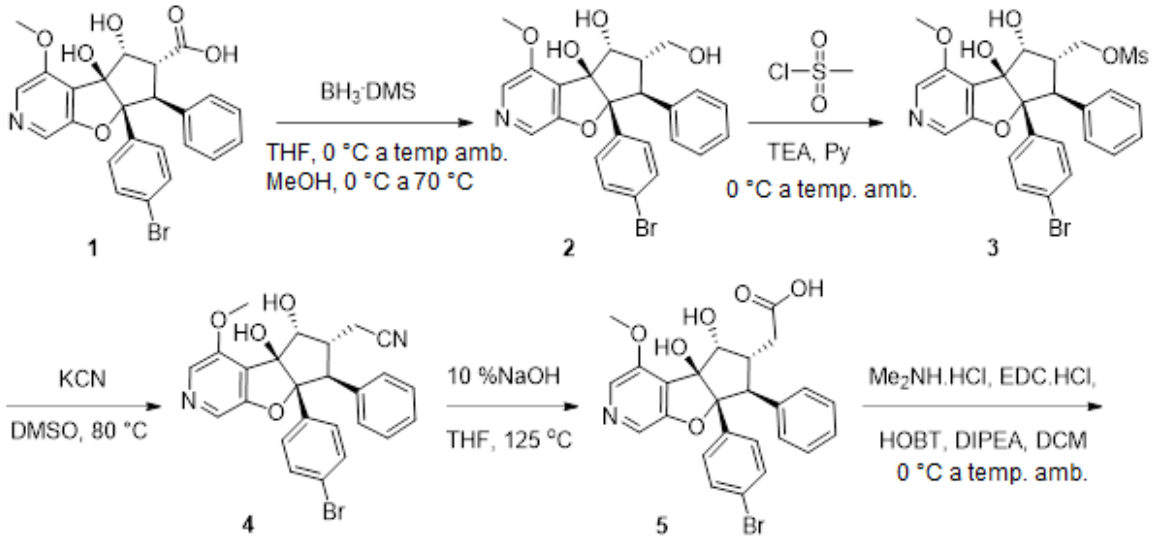
[0921] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.3 g, 0.53 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadió cianuro de zinc (0.3 g, 2.65 mmol) y polvo de zinc (0.004 g, 0.063 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.006 g, 0.0106 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.015 g, 0.016 mmol) a la reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 130 °C durante 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-

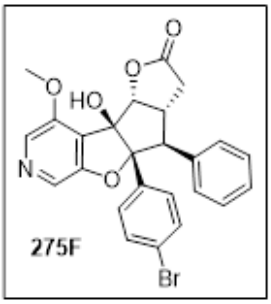
il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.04 g, 15%; MS (ESI) m/z 511.86[M+1]$^+$. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µm] en hexano/EtOH= 50/50 (v/v). Pico 1 (Cpd. N° 274F, 3 mg), Rt = 8.073 min, ee: 99.86%; MS (ESI) m/z 511.86[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H). Pico 2 (3 mg), Rt = 11.833 min, ee: 99.94%; MS (ESI) m/z 512.27[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-6.98 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H).

Ejemplo 275

Rac-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-furo [3”,2”:4’,5’]ciclopenta[1’,2’:4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 275F)







Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0922] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico

(1, 5.0 g, 10.03 mol) en tetrahidrofurano seco (100 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (9.52 mL, 100.33 mmol) gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido se trituró con dietiléter, se filtró y se secó a vacío para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.5 g, 93%; MS (ESI) m/z 484.3$[M+1]^+$.

Síntesis de Rac-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanosulfonato de metilo (3)

[0923] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 4.5 g, 9.29 mmol) en piridina (90 mL) a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.60 g, 19.93 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metil metanosulfonato (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 4.20 g, 80.0%; MS (ESI) m/z 562.3$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)acetonitrilo (4)

[0924] A una solución de Rac-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)metanosulfonato de metilo (3, 4.20 g, 7.47 mmol) en dimetilsulfóxido (84 mL), se añadió cianuro de potasio (4.86 g, 74.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se lavó con agua helada y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyentes. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)acetonitrilo (4) como un sólido marrón amarillento. Rendimiento: 2.1 g, 58%. MS (ESI) m/z 493.33$[M+1]^+$.

Síntesis de ácido rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) acético (5)

[0925] En un tubo sellado, a una solución de rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) acetonitrilo (4, 0.8 g, 1.6 mol) en tetrahidrofurano (4 mL), se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (16 mL). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 36 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se acidificó usando ácido clorhídrico 1 N, el sólido se precipitó y se filtró. El producto crudo obtenido se trituró con dietiléter y se secó a vacío para

dar ácido rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) acético (5) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.75 g, 90%; MS (ESI) m/z 512.3$[M+1]^+$.

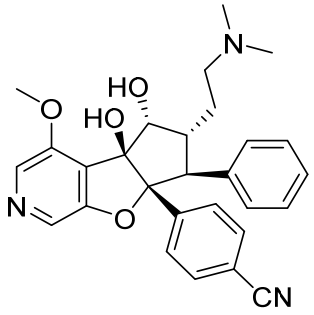
Síntesis de rac-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 275F)

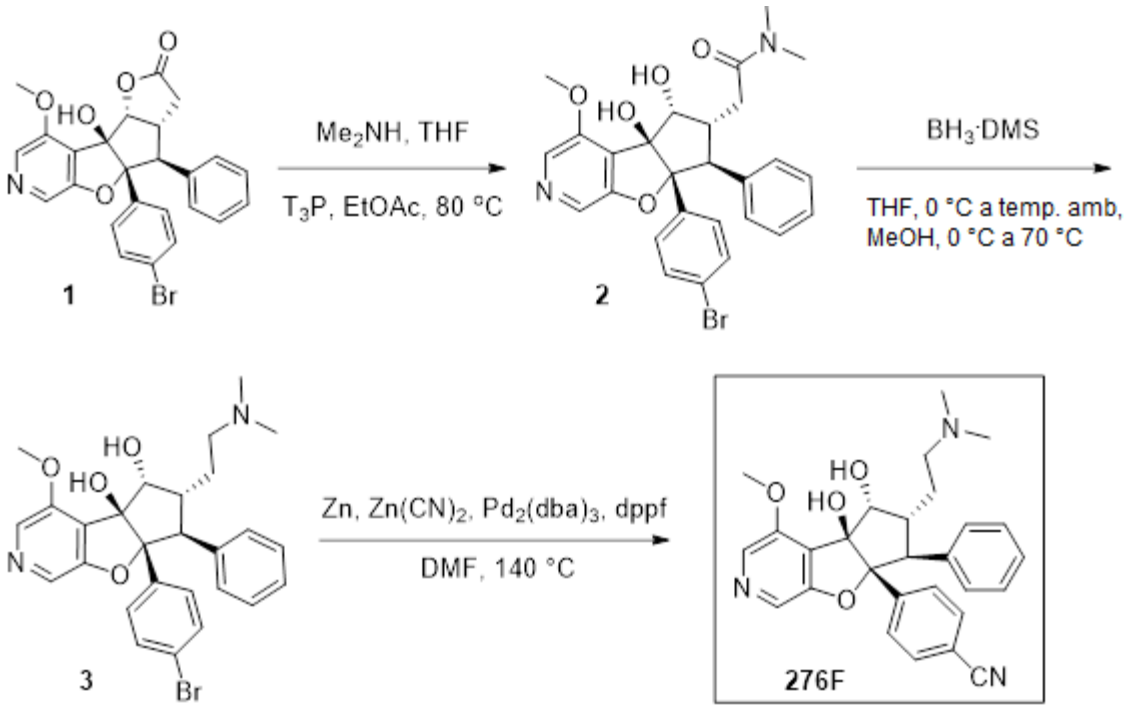
[0926] A una solución de ácido rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il) acético (5, 0.45 g, 0.88 mmol) en diclorometano (9 mL) a 0 °C, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.50 g, 2.63 mmol), hidroxibenzotriazol (0.40 g, 2.63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.09 mL, 6.15 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió clorhidrato de dimetilamina (0.358 g, 4.39 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tamaño 100-200) usando metanol al

3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-furo[3″,2″:4′,5′]ciclopenta[1′,2′:4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (Cpd. N° 275F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.40 g, 66.0%; MS (ESI) m/z 494.31$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.12-7.10 (m, 5H), 6.96 (d, J = 5.04, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.36 (d, J = 6.48 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.90 (dd, J = 17.88 Hz, 7.94 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 17.8, 1H).

Ejemplo 276

Rac-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 276F)





Síntesis de rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)-N,N-dimetilacetamida (2)

[0927] A una solución de rac-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-bromofenil)-9b-hidroxi-9-metoxi-4-fenil-3,3a,4,4a,9b,9c-hexahidro-2H-furo[3",2":4',5']ciclopenta[1',2':4,5]furo[2,3-c]piridin-2-ona (1 , 0.25 g, 0.506 mol) en solución 2M de dimetilamina (20 mL) en tetrahidrofurano, se añadió una solución de 50% de anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (3.2 mL, 5.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se

separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)-N,N-dimetilacetamida (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.13 g, 48%. MS (ESI) m/z 539.43$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0928] A una solución de rac-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)-N,N-dimetilacetamida (2, 0.13 g, 0.24 mmol) en tetrahidrofurano seco (5.2 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.23 mL, 2.4 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (40 mL) a 0 °C y se calentó a reflujo durante 24 h.

Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 10% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3). Rendimiento: 0.09 g, 69%; MS (ESI) m/z 525.4$[M+1]^+$.

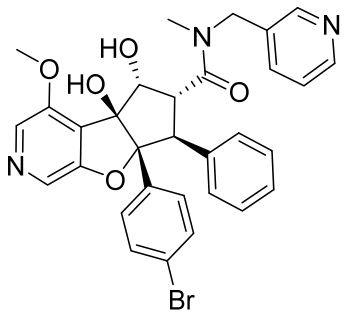
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 276F)

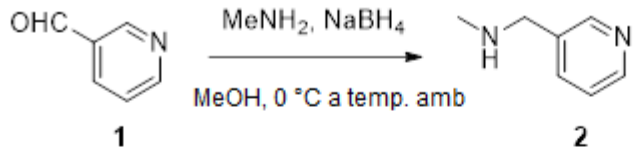
[0929] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 0.09 g, 0.171 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL), se añadió cianuro de zinc (0.12 g, 1.03 mmol) y polvo de zinc (0.00013 g, 0.002 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.0018 g, 0.00342 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.0046 g, 0.00513 mmol) a la mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C. por 8 h. Después

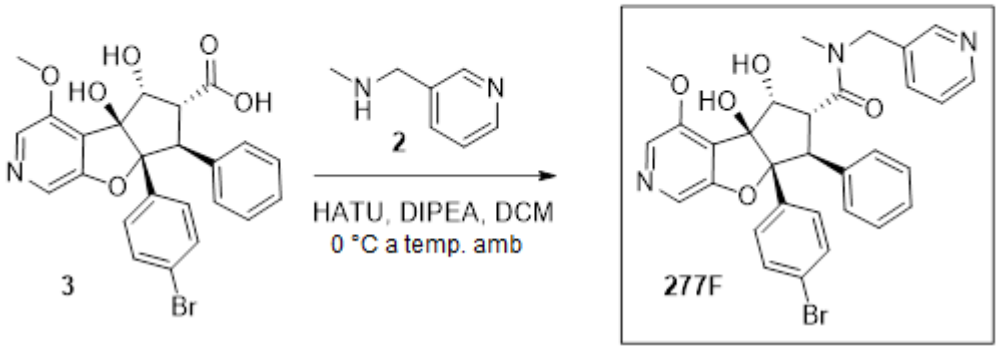
de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 6% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(dimetilamino)etil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 276F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.015 g, 18%; MS (ESI) m/z 472.28$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.42 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.1Hz, 1H), 3.03 (bs, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.48 (bs, 1H), 1.41 (bs, 1H).

Ejemplo 277

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 277F)







Síntesis de N-metil-1-(piridin-3-il)metanamina (2)

[0930] A una solución de nicotinaldehído (1, 1.50 g, 14 mmol) en metanol (30 mL) se añadió metilamina 2.0 M (21 mL, 42 mmol) en tetrahidrofurano y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro sódico (0.53 g, 14 mmol) en porciones a 0 °C y la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la masa de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se trituró con pentano, la capa sobrenadante se separó por decantación a 0 °C y el residuo se secó a vacío para proporcionar N-metil-1-(piridin-3-il) metanamina (2) como un

aceite marrón. Rendimiento: 1.4 g (crudo) MS (ESI) m/z 123.05$[M+1]^+$.

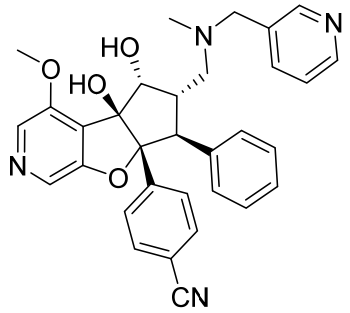
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 277F)

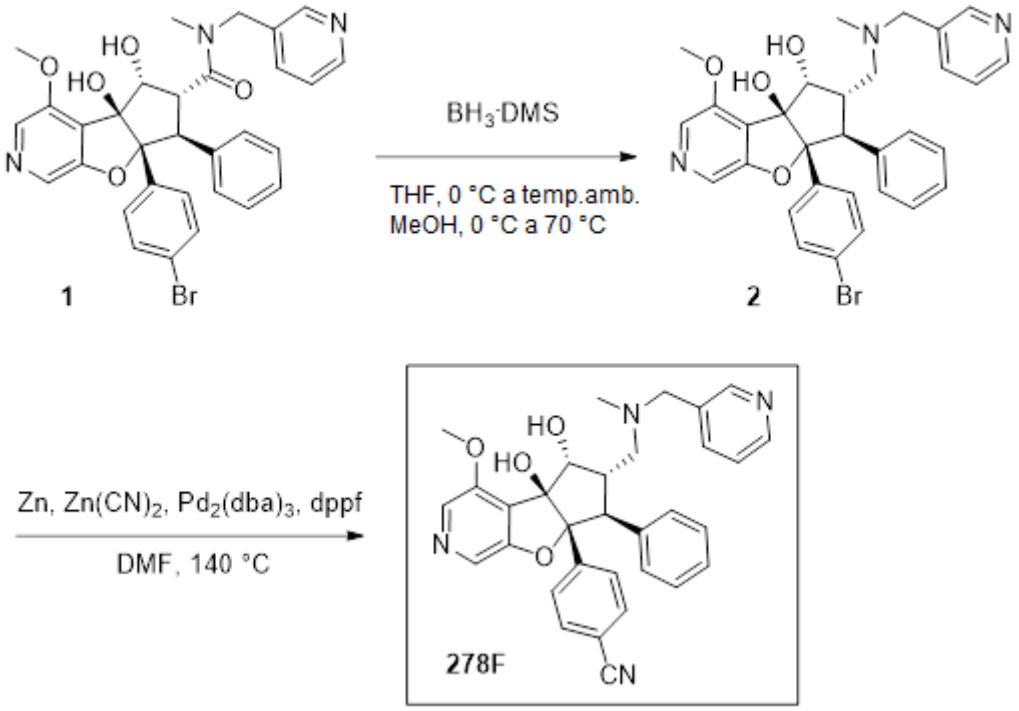
[0931] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (3, 1.50 g, 3.02 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C, se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridinio-3-óxido (1.71 g, 4.52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.20 mL, 18.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Luego se añadió N-metil-1-(piridin-3-il) metanamina (2, 1.1 g, 9.03 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-

N-metil-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 277F) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.30 g, 72%; MS (ESI) m/z 602.37[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) (el compuesto existe en forma rotámera) 8.65-8.42 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80-7.54 (m, 1H), 7.31-6.68 (m, 9H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.58-4.60 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 13.72 Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26-2.77 (m, 4H).

Ejemplo 278

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 278F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0932] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-N-metil-7-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.25 g, 2.07 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2.0 mL, 20.7 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La masa de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se

inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó sobre un tapón de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil (piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g; MS (ESI) m/z 588.45$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 278F)

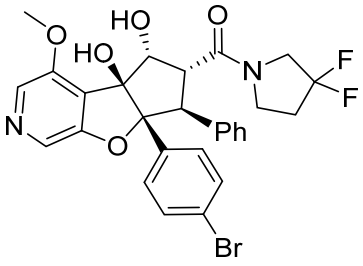
[0933] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.650 g, 0.72 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), se añadió cianuro de zinc (0.127 g, 1.079 mmol) y polvo de zinc (0.005 g, 0.072 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.053 g, 0.072 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.020 g, 0.021 mmol) a la

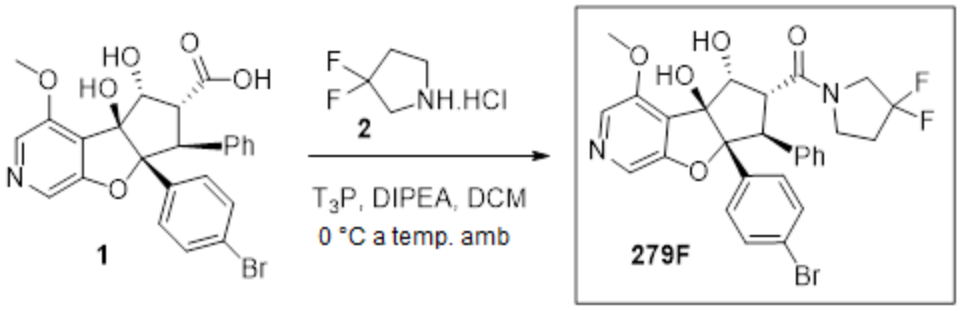
mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C por 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 5-10% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-6-((metil (piridin-3-ilmetil)amino)metil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.350 g, 47%; Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µm] en n-hexano/EtOH= 50/50 (v/v). El pico 1 (77 mg), $[\alpha]_D$-539° (c 0.11, $CHCl_3$), Rt = 7.188 min, ee: 99.60%; MS (ESI) m/z 534.99$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 13.44 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.19 (s, 4H); Pico 2 (Cpd. N° 278F, 85 mg), $[\alpha]_D$+ 554.1° (c 0.11, $CHCl_3$) Rt = 13.72 min, ee:

99.84%; MS (ESI) m/z 534.90[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 13.44 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.19 (s, 4H).

Ejemplo 279

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Cpd. N° 279F)





Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

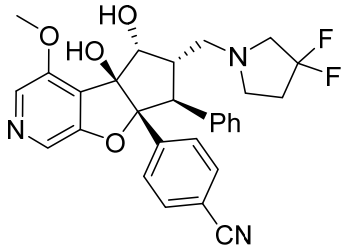
ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Cpd. N° 279F)

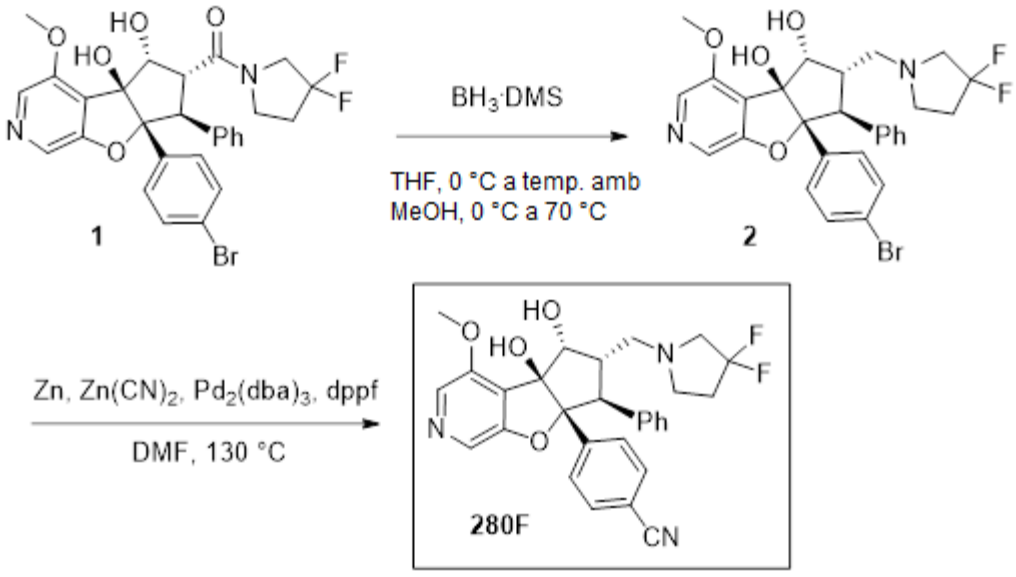
[0934] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 2.0 g, 4.0 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C, se añadió 3,3-clorhidrato de difluoropirrolidina (2, 0.86 g, 6.0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2.5 mL, 16.0 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 6 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se concentró para eliminar el diclorometano. El sólido precipitado se separó por filtración. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (Cpd. N° 279F) como sólido blanco. Rendimiento: 0.64 g, 34%; MS (ESI) m/z 587.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.93 (bs, 3H), 5.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.65-4.30 (m, 2H),

4.13-4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.65 (bs, 1H), 2.38 (bs, 1H).

Ejemplo 280

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 280F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-

tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2)

[0935] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il) metanona (1, 0.630 g, 1.0 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0 °C, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.02 mL, 10.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y luego se calentó a 70 °C durante 6 h. Los solventes se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con gradiente de metanol al 0-5% en diclorometano para dar rac-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol) (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.4 g, 65%; MS (ESI) m/z 573.4$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 280F)

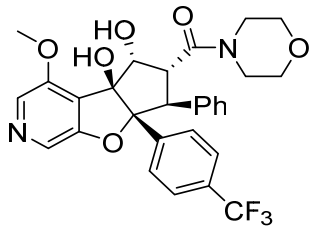
[0936] A una mezcla de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metoxi-

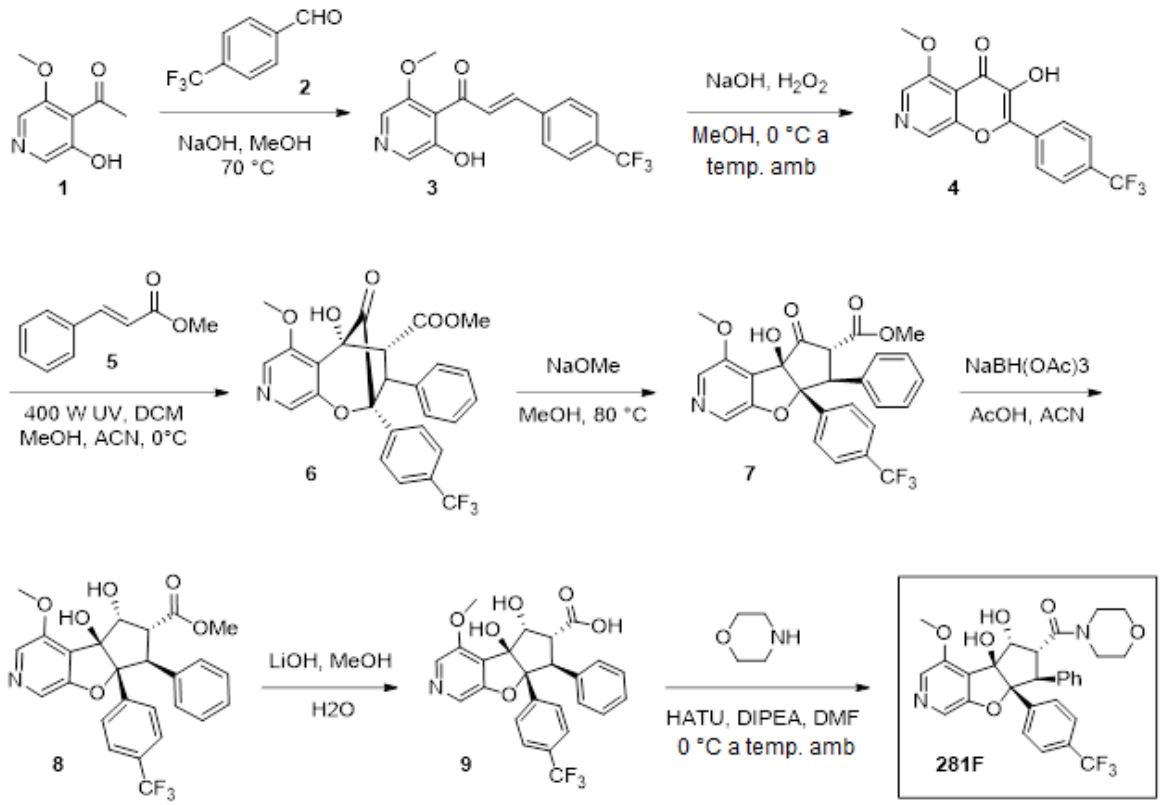
7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (2, 0.4 g, 0.69 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) a temperatura ambiente, se añadió cianuro de zinc (245 mg, 2.09 mmol) y zinc (65 mg, 0.69 mmol), y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (38 mg, 0.07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (32 mg, 0.035 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 6 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se trató con agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró. El producto crudo se purificó mediante un flash combi (12 g de columna RediSep) usando metanol al 5% y diclorometano como eluyente. El producto obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.20 g, 55%. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Chiralpak IA (4.6 × 250) mm, 5 µ] usando CO_2/MeOH= (80/20), pico 1 (Cpd. N° 280F, 50 mg), $[\alpha]_D$+ 22.9.° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt

= 3.73 min, ee 99.66%; MS (ESI) m/z 520.30[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.52 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.91-2.61 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 3H). Pico 2 (49 mg), $[\alpha]_D$-15.0° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 6.34 min, ee 99.84%; MS (ESI) m/z 520.28[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.72 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.91-2.66 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 3H).

Ejemplo 281

Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 281F)





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

[0937] A una solución de 1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)etan-1-ona (1, 20.0 g, 11.97 mmol) en metanol (100 mL) a 0 °C se añadió hidróxido de sodio (5.70 g, 14.37 mmol) y 4-(trifluorometil) benzaldehído (2, 20.8 g, 11.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a 70 °C durante 15 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua y se neutralizó a pH ~ 7 con cloruro de hidrógeno acuoso 6M. El sólido obtenido se filtró, se lavó con un exceso de agua y se secó a vacío para proporcionar (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-

(trifluorometil)fenil)prop-2.-en-1-ona (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 31.0 g; MS (ESI) m/z 322.18 $[M-1]^-$.

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4)

[0938] A una solución de (E)-1-(3-hidroxi-5-metoxipiridin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3, 25.0 g, 77.4 mmol) en metanol (250 mL) se añadió hidróxido de sodio triturado (3.71 g, 92.8 mmol) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (44.0 mL, 387.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M a pH ~ 7. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 5.50 g, 21%; MS (ESI) m/z 336.18 $[M-1]^-$.

Síntesis de rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridina-4-carboxilato (6)

[0939] Una solución de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (4, 5.50 g, 16.3 mmol) y cinamato de metilo (5, 26.4 g, 163.3 mmol) en diclorometano (200 mL), acetonitrilo (100 mL) y metanol (100 mL) se colocó en un matraz de reactor de UV. La mezcla de

reacción se irradió durante 16 horas bajo 400 vatios de luz ultravioleta a 0-15°C. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo en crudo se purificó mediante Combi-flash (40 g, columna RediSep) usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6) como un sólido marrón. Rendimiento: 6.0 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7)

[0940] El producto crudo rac-metilo (2S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-6-metoxi-10-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanooxepino[2,3-c]piridin-4-carboxilato (6.0 g) se suspendió en metanol (60 mL) y se trató con metóxido de sodio (25% en metanol, 60 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se diluyó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a.-(4-

(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7) como un sólido marrón. Rendimiento: 5.90 g, crudo.

Síntesis de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8)

[0941] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b, 6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (7, 5.9 g, 11.8 mmol) en acetonitrilo (60 mL) y ácido acético (7.1 mL, 118.0 mmol) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15.0 g, 70.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo en crudo. El residuo crudo se purificó mediante combi-flash (40 g, RediSep) usando 30-50% de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 3.50 g, 58.10%; MS (ESI) m/z 500.55 $[M-1]^-$.

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

[0942] A una solución de rac-metilo (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (8, 3.50 g, 6.18 mmol) en metanol y agua (3:1, 30 mL), se añadió hidróxido de litio (1.48 g, 61.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse, el metanol se separó por destilación y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 M hasta pH ~ 6. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2.80 g, 82%; MS (ESI) m/z 486.47 $[M-1]^-$.

Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-

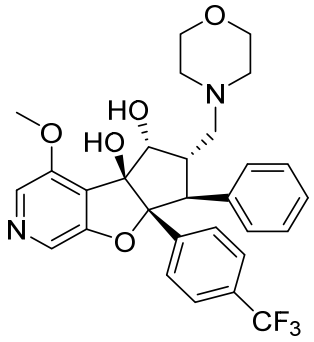
ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 281F)

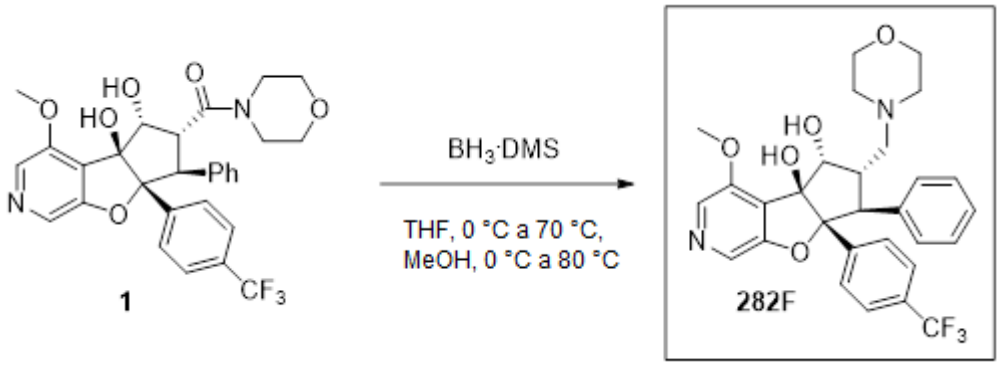
[0943] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6-carboxílico (9, 0.65 g, 1.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.0 g, 2.6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.7 mL, 4.0 mmol) se añadió a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. A continuación, se añadió morfolina (0.17 g, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25°C. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante Combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 6% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(morfolino)metanona (Cpd. N° 281F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0.7 g, 94%; MS (ESI) m/z 556.89$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H),

6.95-6.92 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 5.08 , 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.79-3.47 (m, 7H).

Ejemplo 282

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 282F)





Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 282F)

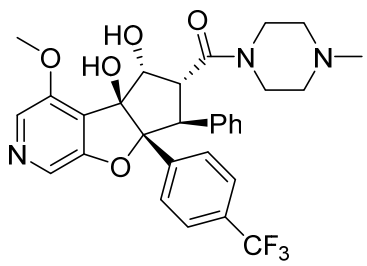
[0944] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-

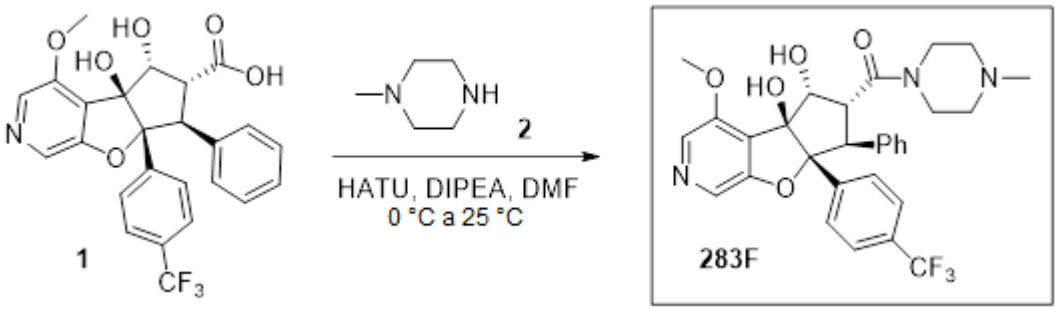
il)(morfolino) metanona (1, 0.7 g, 1.25 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.0 mL, 12.5 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 6 h a 70 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (10.0 mL) a 0 °C y se calentó de nuevo durante 10 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 20% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar nuevamente mediante HPLC preparativa en fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg, 7%. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ]; CO_2/0.1% de TEA en EtOH= (80/20) pico 1 (Cpd. N° 282F, 12 mg), $[\alpha]_D$-70.0° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 5.19 min, ee: 99.76%; MS (ESI) m/z 543.31$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39 (bs, 4H), 7.04-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 6H), 2.32-1.89 (m, 5H); Pico 2 (8 mg), $[\alpha]_D$+50.2° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 7.89 min, ee: 99.70%; MS (ESI) m/z

543.31[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.88 Hz, 4H), 7.06-7.00 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61-3.22 (m, 6H), 2.62-2.05 (m, 5H).

Ejemplo 283

Rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 283F)





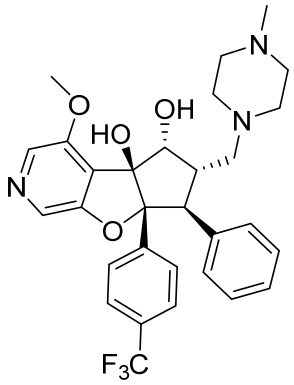
Síntesis de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Cpd. N° 283F)

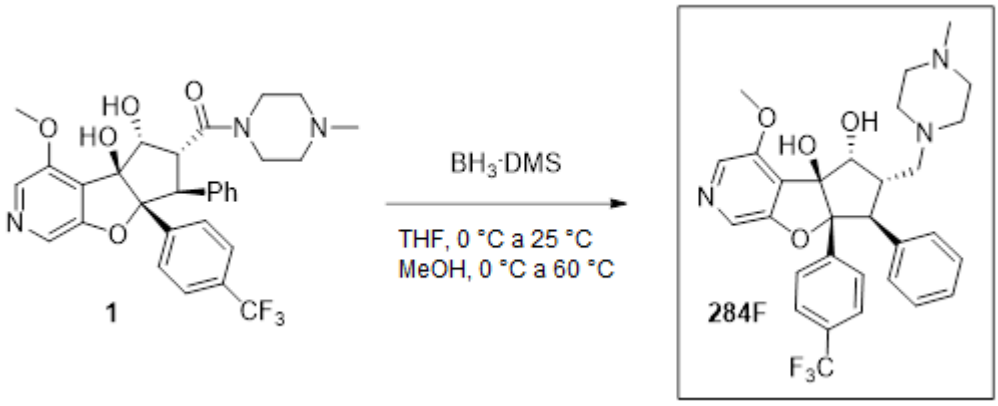
[0945] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 1.0 g, 1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C se añadió hexafluorofosfato de 1-[Bis (dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridinio-3-óxido (1.2 g, 3.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.8 mL, 5.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió 1-metilpiperazina (2, 0.25 g, 2.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 6% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Cpd. N° 283F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g, 94%; MS (ESI) m/z 570.29$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J

= 13.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 4.7, 13.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.67 (bs, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.32 (bs, 1H), 2.54 (bs, 1H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (bs, 1H).

Ejemplo 284

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 284F)





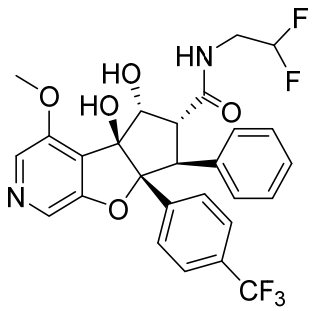
Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 284F)

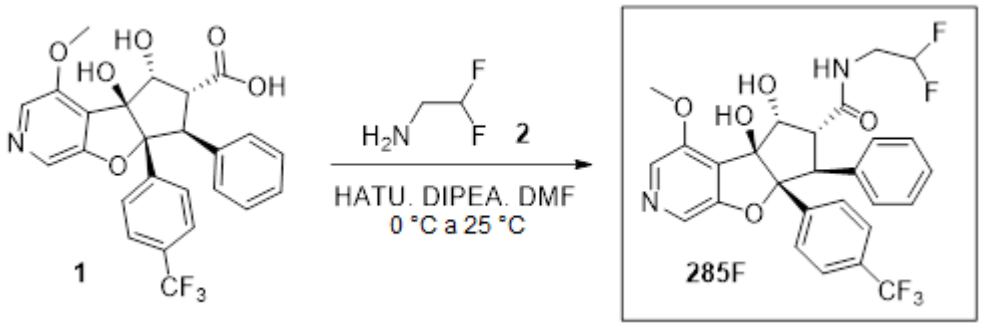
[0946] A una solución de Rac-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il) metanona (1, 0.5 g, 0.87 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C, se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.7 mL, 8.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (5.0 mL) a 0 °C y se calentó durante 10 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 20% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-metoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il) metil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como sólido blanco. Rendimiento: 0.210, 48%. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Chiralpak IA (4.6 x 250) mm, 5 µ]; CO_2/0.1% de TEA en MeOH= 60/40], pico 1 (Cpd. N° 284F, 17 mg), $[\alpha]_D$-48.1° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 1.54, ee 99.90%; MS (ESI) m/z 556.33$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H) 7.05-7.02 (m, 2H), 6.98-

6.96 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.2, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.30 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (d, J = 11.48 Hz, 1H); Pico 2 (16 mg), $[\alpha]_D$+ 14.8 ° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 2.55, ee 99.9%; MS (ESI) m/z 556.32$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.70 (s, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 14.2, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.32 (bs, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (d, J = 11.12 Hz, 1H).

Ejemplo 285

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 285F)





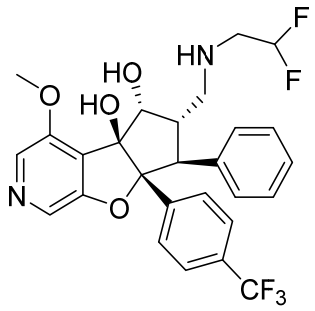
Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 285F)

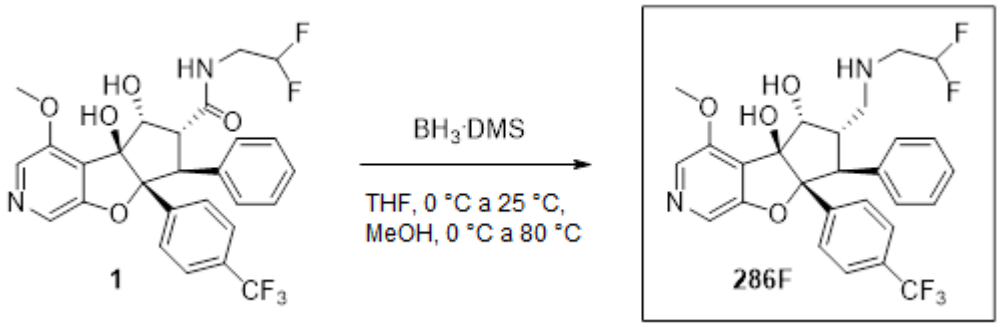
[0947] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxílico (1, 0.7 g, 1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), se añadió hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (1.60 g, 4.3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.25 mL, 7.1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 5 min. A continuación, se añadió 2,2-difluoroetan-1-amina (2, 0.20 mL, 2.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 6% en

diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (Cpd. N° 285F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.66 g, 83%; MS (ESI) m/z 551.18[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96 (bs, 3H), 6.05-5.75 (m, 2H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H)

Ejemplo 286

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 286F)





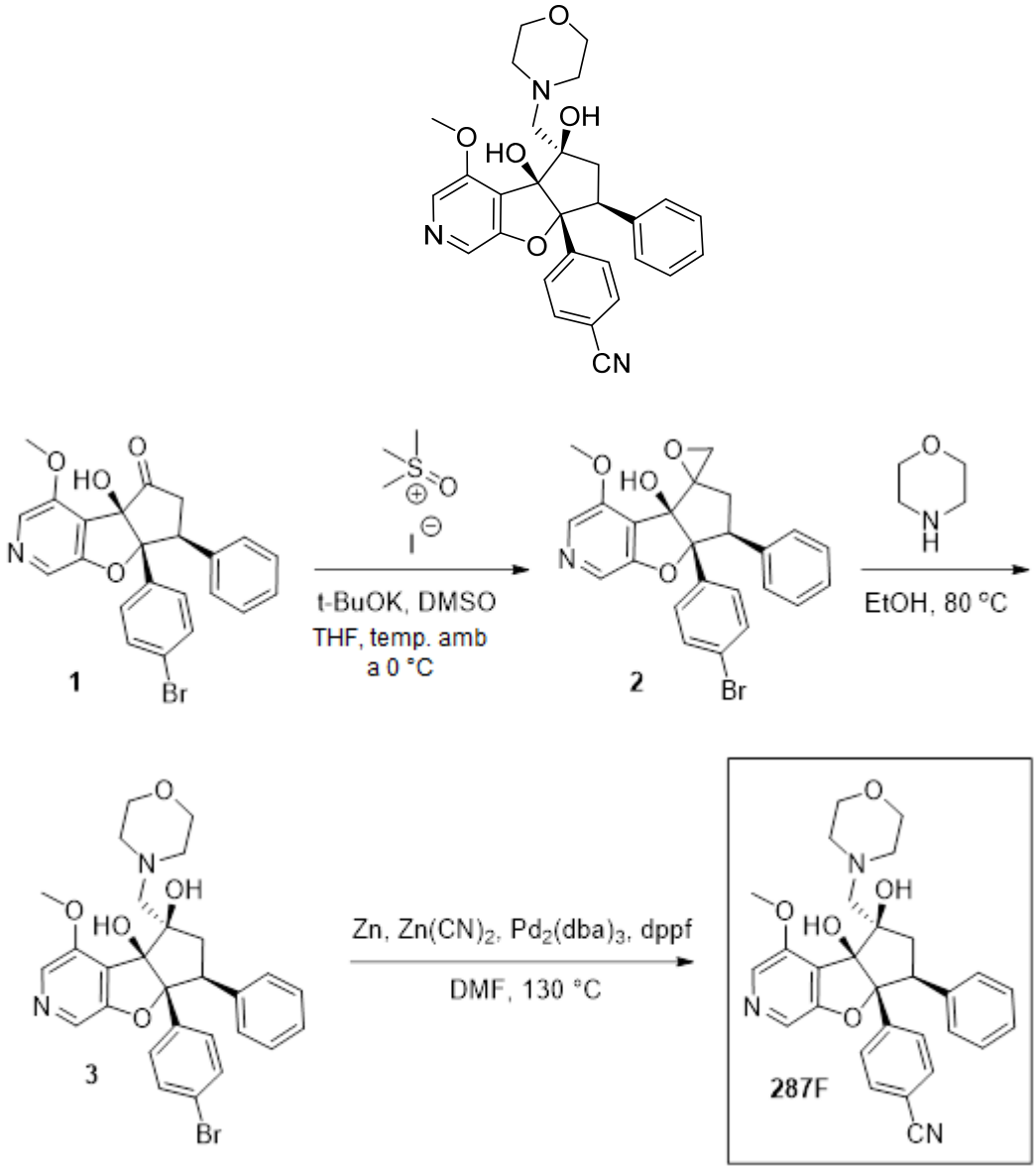
Síntesis de (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (Cpd. N° 286F)

[0948] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-difluoroetil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 0.650 g, 1.18 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.1 mL, 11.8 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (5.0 mL) y se calentó de nuevo durante 12 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (12 g, columna RediSep) usando metanol al 20% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa, las fracciones deseadas se liofilizaron para dar

rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol como un sólido blanco Rendimiento: 365 mg, 57%. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ]; n-Hexano/EtOH= 85/15 (V/V) pico 1 (Cpd. N° 286F, 19 mg), $[\alpha]_D$-9.3° (c 0.23, $CHCl_3$), Rt = 14.7, ee 99.52%; MS (ESI) m/z 537.23$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.07-6.98 (m, 5H), 5.83 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, J = 14.2, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.89 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H), 2.03 (bs, 1H). Pico 2 (19 mg), $[\alpha]_D$ + 9.0° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 20.05, ee: 98.48%; MS (ESI) m/z 537.22$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.05-6.98 (m, 5H), 5.97 (t, J = 56.8 Hz , 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, J = 14.1, 1H), 3.18 (bs, 1H), 2.89 (bs, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.13 (bs, 1H).

Ejemplo 287

Rac-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 287F)



Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-7,7a-dihidroespiro [ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5,2'-oxiran]-4b (6H)-ol (2)

[0949] A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0.38 g, 1.76 mmol) en dimetilsulfóxido (2 mL) se añadió terc-butóxido de potasio 1.0 M (1.65 mL, 1.65 mmol) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante

1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a -5 °C, y se añadió rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (1, 0.50 g, 1.10 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido (2 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) lentamente durante un período de tiempo de 5 min. La mezcla de reacción luego se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua fría, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-7,7a-dihidroespiro[ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5,2'-oxiran]-4b(6H)-ol (2). Rendimiento: 0.17 g, 33%; MS (ESI) m/z 466.10$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0950] En un vial sellado, una solución de compuesto rac-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-7,7a-dihidrospiro[ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5,2'-oxiran]-

4b (6H)-ol (2, 0.1 g, 0.215 mmol) y morfolina (0.092 mL, 1.07 mmol) en etanol se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El producto crudo obtenido se trituró con dietiléter. El sólido obtenido se trituró de nuevo con pentano y se secó para dar rac-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3). Rendimiento 0.040 g, 34.0%; MS (ESI) m/z 553.28$[M+1]^+$.

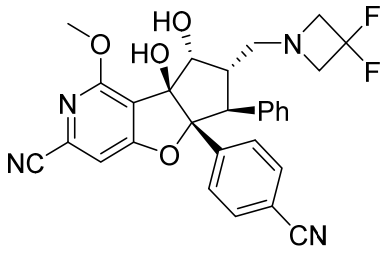
Síntesis de rac-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 287F)

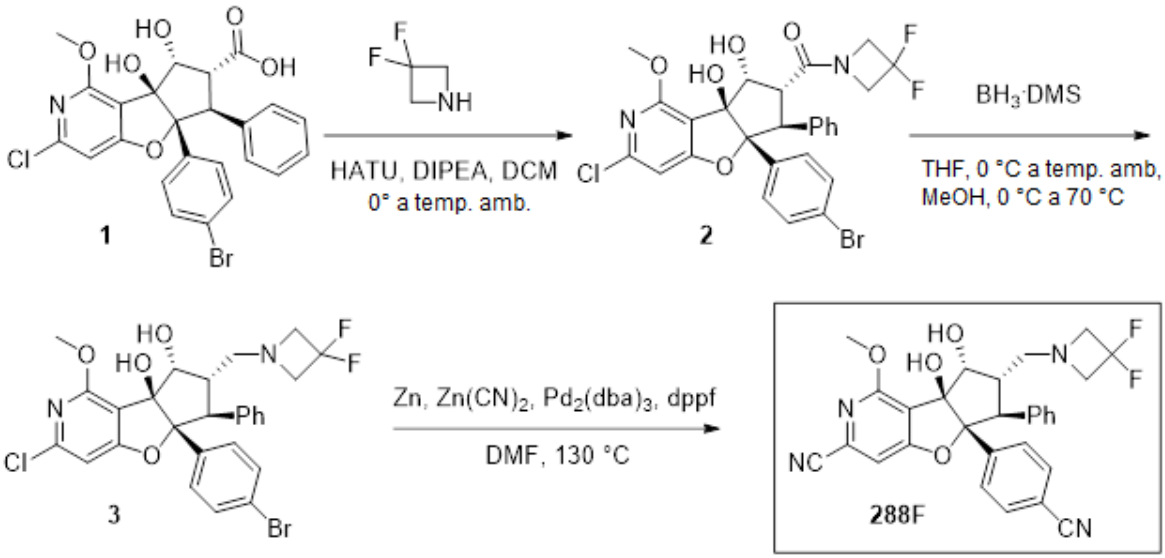
[0951] A la solución de rac-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 0.050 g, 0.090 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadió cianuro de zinc (0.064 g, 0.54 mmol) y polvo de zinc (0.001 g, 0.01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.0024 g, 0.0027 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.001 g, 0.0018 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 5 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de

etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa después de que el compuesto de purificación se cargó en la columna Phenomenex (estratos-XC) y se eluyó en amoníaco metanólico al 5% para obtener rac-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 287F) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.01 g, 22%; MS (ESI) m/z 500.3$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 3.49 (bs, 4H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 3H), 2.39-1.90 (m, 4 H).

Ejemplo 288

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 288F)





Síntesis de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (2)

[0952] A una solución de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 2.0 g, 3.76 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió Hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (4.0 mL, 22.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Después se añadió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1.43 g, 11.2 mmol) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (2) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.00 g, 90%; MS (ESI) m/z 605.10$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3)

[0953] A una solución de Rac-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (2, 2.00 g, 3.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C, se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3.5 mL, 36.4 mmol) gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 10

h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (3) como un sólido blanco . Rendimiento: 1.0 g, 51%; MS (ESI) m/z 593.19$[M+1]^+$.

Síntesis de (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo (Cpd. N° 288F)

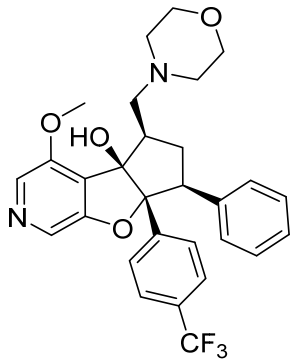
[0954] A una solución de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (3, 1.0 g, 1.68 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió cianuro de zinc (1.15 g, 10.1 mmol) y polvo de zinc (0.011 g, 0.168 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.186 g, 0.336 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.153 g, 0.168 mmol) a la

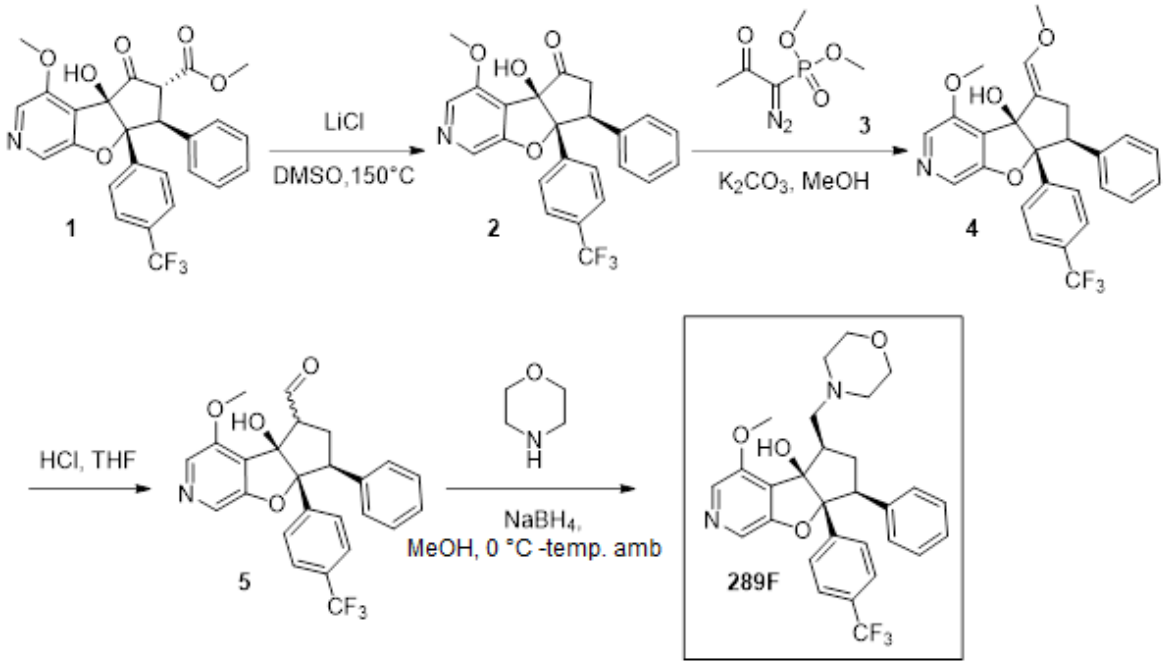
mezcla de reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 130 °C por 2 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) usando metanol al 2-3% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-cianofenil)-7-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 288F) como sólido blanco. Rendimiento: 0.50 g, MS (ESI) m/z 531.23[M+1]+. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [CHIRALPAK IA (4.6 x 250) mm, 5 µ]: CO_2/MeOH/TEA (80: 20: 0.2)]. Pico 1 (160 mg), Rt = 2.416 min, ee: 99.78%, $[\alpha]_D$-89.4° (c 0.25, $CHCl_3$); MS (ESI) m/z 531.23$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.56-7.51 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H). Pico 2 (170 mg), Rt = 4.573 min, ee: 99.32%, $[\alpha]_D$+ 71.9° (c 0.35, $CHCl_3$) MS (ESI) m/z 531.23$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.55-7.50 (m, 3H), 7.34

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.07 (m, 2H), 7.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 2H).

Ejemplo 289

Rac-(4bR,7S,7aR)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 289F)





Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (2)

[0955] A una solución de rac-metilo (4bR,6R,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxilato (1, 2.0 g, 3.98 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL), se añadió cloruro de litio (0.50 g, 11.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 15 min. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua fría. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y luego se disolvió en diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con diclorometano para dar rac-(4bR,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil))fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.15 g, 75%; MS (ESI) m/z 442.2$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR,E)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (4)

[0956] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-ona (2, 1.30 g, 2.94 mmol) en metanol (15 mL) a 0 °C se añadió dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (3, 0.84 g, 4.42 mmol) seguido de carbonato de potasio (0.81 g, 5.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, n-pentano y se secó al vacío para dar rac-(4bR,7S,7aR,E)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (4) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.1 g, 79.7%; MS (ESI) m/z 470.25$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bR,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbaldehído (5)

[0957] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR,E)-4-metoxi-5-(metoximetileno)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (4, 1.0 g, 2.13 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C se añadió ácido clorhídrico 6 N (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de

completarse, la masa de reacción se enfrió y se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado hasta pH ~ 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, el producto crudo obtenido fue triturado en n-pentano y filtrado para dar rac-(4bR,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-5-carbaldehído (5) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.62 g, 64%; MS (ESI) m/z 454.26 $[M-1]^-$.

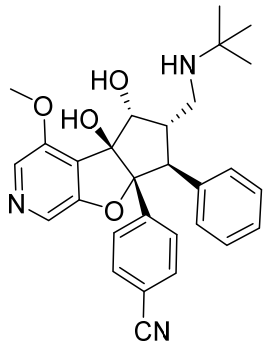
Síntesis de rac-(4bR,5R,7S,7aR)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 289F)

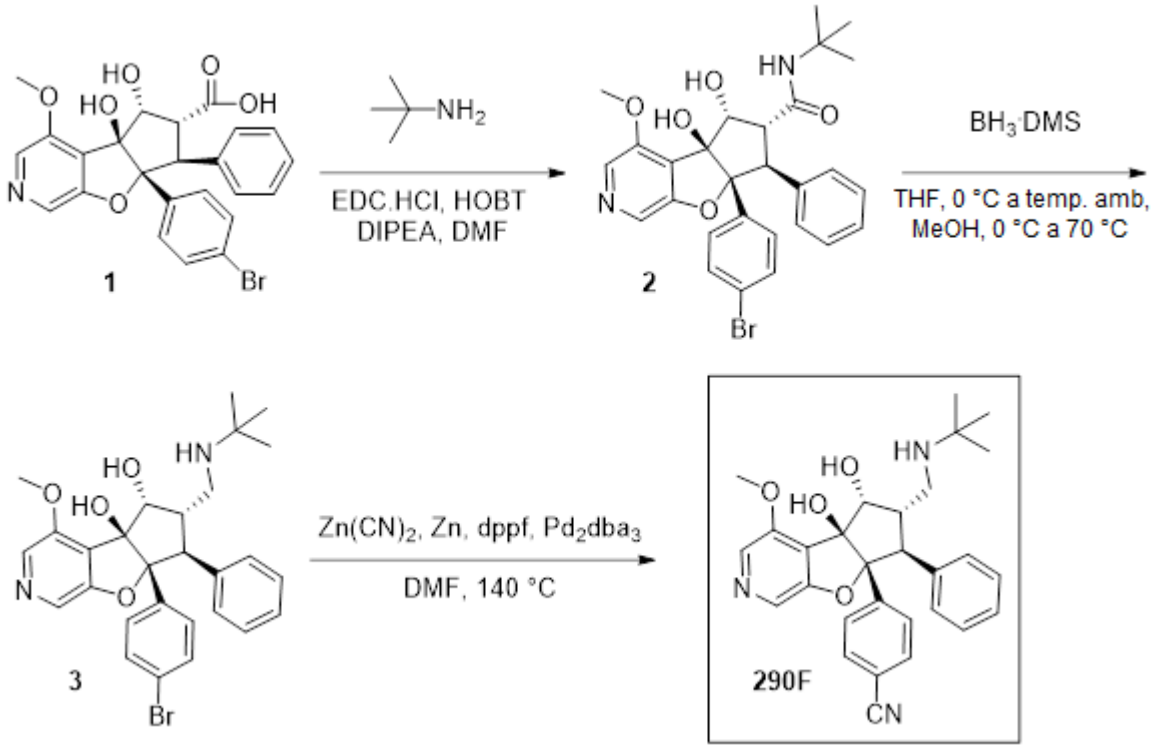
[0958] A una solución de rac-(4bR,7S,7aR)-4b-hidroxi-4-metoxi-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (5, 0.61 g, 1.34 mmol) en metanol (20 mL) a 0 °C, se añadió morfolina (0.68 mL, 6.7 mmol) y ácido acético (catalítico). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió borohidruro sódico (0.05 g, 1.34 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar rac-(4bR,5R,7S,7aR)-4-metoxi-5-(morfolinometil)-7-fenil-7a-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-4b-ol (Cpd. N° 289F) como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg, 1.4%; MS (ESI) m/z 527.27[M+1]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 3.96 (m, 4H) 3.80-3.52 (m, 6H), 3.08-2.58 (m, 5H), 2.28 (m, 2H).

Ejemplo 290

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 290F)





Síntesis de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2)

[0959] A una solución de ácido rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-4b (4-bromofenil),5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-6 (1, 5.0 g, 10.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a 0 °C, 2-metilpropan-2-amina (6.0 g, 50.0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (11.0 mL, 60.0 mmol), se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (5.70 g, 30.0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4.50 g, 30.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura

ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada para obtener un sólido. Este sólido se separó por filtración y la torta se disolvió en metanol al 10% en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y metanol al 0-4% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(terc-butil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.80 g, 32%; MS (ESI) m/z 553.41$[M+1]^+$.

Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((terc-butilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0960] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-N-(tert-butil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (2, 1.8 g, 3.20 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a 0 °C. Se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (4.50 mL, 48.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de

completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se calentó a reflujo durante 6 h. Después de completarse, el solvente se eliminó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y metanol al 0-15% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((terc-butilamino) metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3) como un sólido blanco. Rendimiento: 1.40 g, 82.3%; MS (ESI) m/z 539.45$[M+1]^+$.

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 290F)

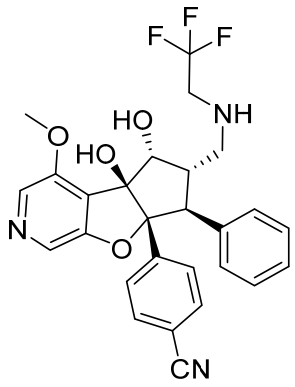
[0961] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-6-((terc-butilamino)metil)-4-metoxi-7-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 1.40 g, 2.50 mmol) en N,N-dimetilformamida (20.0 mL), se añadió cianuro de zinc (1.70 g, 15.0 mmol) y polvo de zinc (0.081 g, 1.25 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó bajo argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.114 g, 0.125 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.14 g, 0.25 mmol) a la

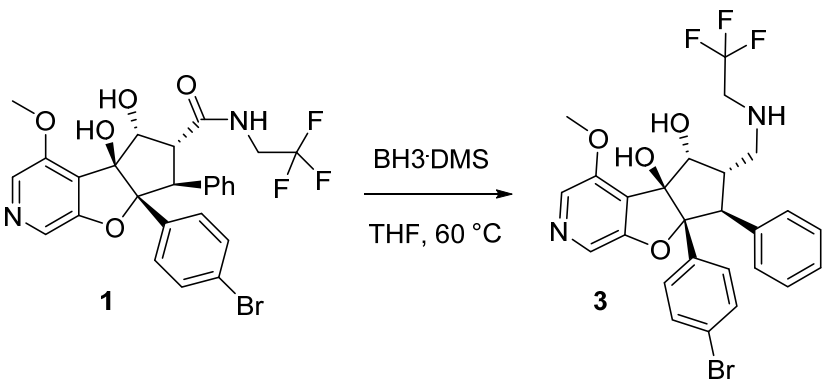
reacción, se desgasificó durante 5 minutos adicionales y la mezcla se calentó a 140 °C para 16 h. Después de completarse, la masa de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y metanol al 0-15% en diclorometano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((terc-butilamino)metil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.820 g, 65% (racémico); MS (ESI) m/z 486,49[M+1]+. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [chiralpak IG (4,6 x 150) mm, 5 µ], CO_2/0.1% de TEA en EtOH= (60/40), pico 1 (Cpd. N° 290F, 55 mg), $[\alpha]_D$-34.2° (c 0.25, $CHCl_3$), Rt = 1.73 min, ee: 99.9%; MS (ESI) m/z 486.36$[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 1.57-1.52 (s, 1H), 0.98 (s, 9H). Pico 2 (58 mg) $[\alpha]_D$+ 28.5° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 2.42 min, ee: 99.88%; MS (ESI) m/z 486.32$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.35

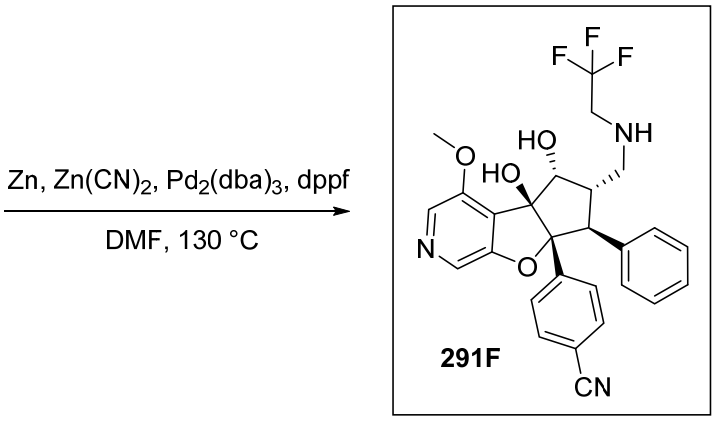
(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 0.94 (s, 9H).

Ejemplo 291

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 291F)







Síntesis de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3)

[0962] A una solución de rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4b,6,7,7a-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-6-carboxamida (1, 1.20 g, 1.9 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1.90 mL, 19.0 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de completarse, la masa de reacción se inactivó con metanol (10.0 mL) y se calentó de

nuevo durante 16 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1.0 g, 85%; MS (ESI) m/z 565.1[M+1]$^+$

Síntesis de 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 291F)

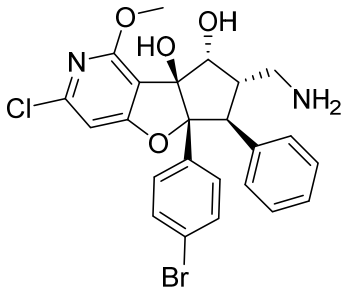
[0963] A una solución de rac-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-bromofenil)-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4bH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridina-4b,5-diol (3, 1.0 g, 1.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (15.0 mL), se añadió cianuro de zinc (1.24 g, 10.6 mmol) y zinc (0.115 g, 1.7 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.029 g, 0.05 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.048 g, 0.05 mmol) a la reacción y se continuó la desgasificación durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 16 h. Después de completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado

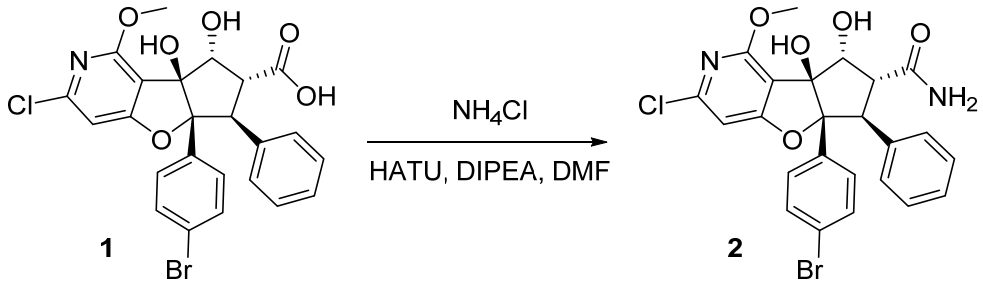
se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante combi-flash (4.0 g, columna RediSep) usando 30-70% de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida. El compuesto se volvió a purificar nuevamente mediante preparación de fase inversa y las fracciones deseadas se liofilizaron para dar rac-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-dihidroxi-4-metoxi-7-fenil-6-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-4b,5,6,7-tetrahidro-7aH-ciclopenta[4,5]furo[2,3-c]piridin-7a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 291F) como un sólido blanco. Rendimiento: 513 mg, 56%. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral [Chiralpak IG (4.6 x 250) mm, 5 µ]; CO_2/0.1% de TEA en EtOH= (60/40); Pico 1 (108 mg), $[\alpha]_D$+ 29.5° (c 0.26, $CHCl_3$), Rt = 1,84, ee > 99%; MS (ESI) m/z 512,27$[M+1]^+$; UPLC: 98.7%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.39 (bs, 1H). Pico 2 (117 mg), $[\alpha]_D$-30.7° (c 0.27, $CHCl_3$), Rt = 2.23, ee > 95%; MS (ESI) m/z 512.27$[M+1]^+$; UPLC: 95.7%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d,

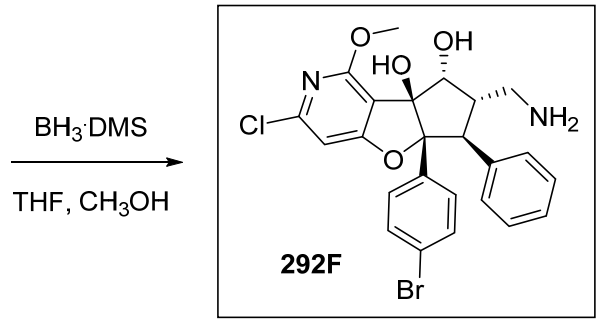
J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.38 (bs, 1H).

Ejemplo 292

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 292F)







Síntesis de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (2)

[0964] A una solución agitada de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (1, 0.1 g, 0.18 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL), se añadió HATU (69.77 mg, 0.18300 mmol) y luego DIPEA (0.15 mL, 0.87000 mmol). Después de 1 hora, LCMS (tomado en metanol) indicó el consumo completo del SM, por lo que se añadió cloruro de amonio en una porción. La reacción se dejó en agitación durante 65 horas adicionales, en cuyo punto la mezcla se vertió en agua y se diluyó con acetato de etilo. El material orgánico se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil))-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxamida (2). Este material se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z 531.1, 533.1$[M+1]^+$.

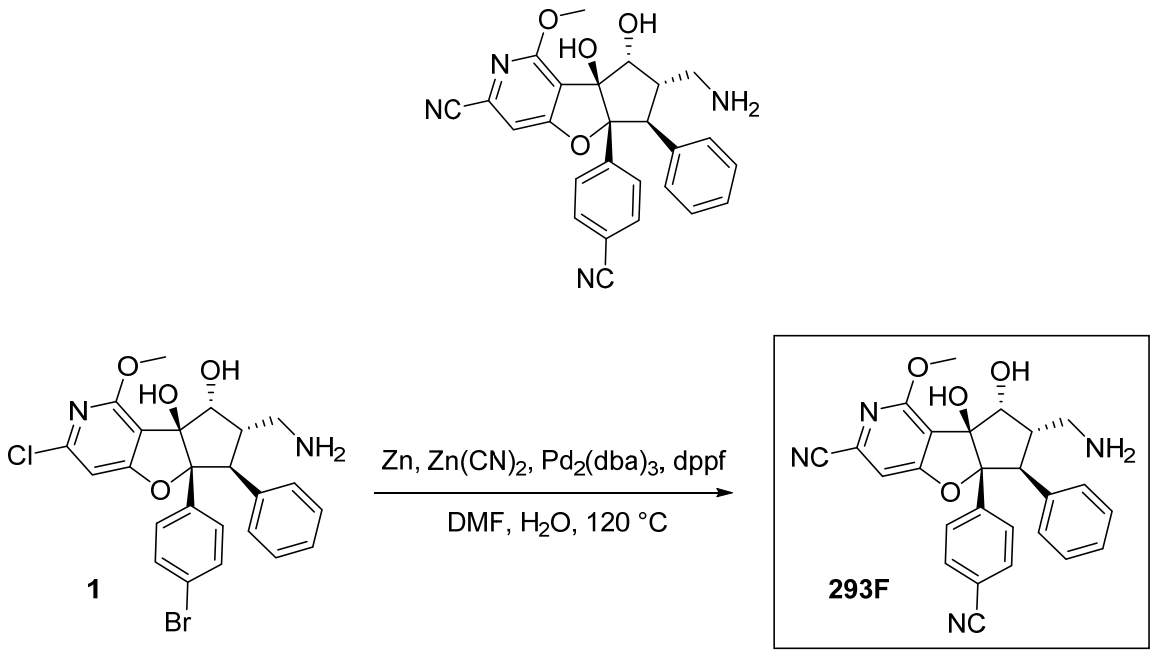
Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-8,8a-diol (Cpd. N° 292F)

[0965] A una solución agitada de rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxamida (2, 0.09 g, 0.16300 mmol) en THF (2.5 mL), se añadió borano-sulfuro de dimetilo (0.84 mL, 1.68 mmol) gota a gota. Después de 3.5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MeOH (1 mL) lentamente con una evolución vigorosa de gas. La reacción se calentó luego a 60 °C y se controló mediante LCMS. 20 horas después de la adición de metanol, el vial se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a vacío. El residuo se recolectó en una mezcla de diclorometano y metanol, luego se purificó en una columna de intercambio iónico de estratos, se lavó primero con acetonitrilo y MeOH (dos veces con cada uno), luego se eluyó el producto con varios lavados con una solución de NH_4OH al 5%, 20% diclorometano, y 75% de MeOH. El solvente se eliminó a vacío, y el residuo se recolectó en una mezcla de agua y acetonitrilo. Esta solución se congeló y liofilizó para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (Cpd. N° 292F) como un sólido blanco. Rendimiento: 69 mg, 81%. LCMS (ESI) m/z 517.1, 519.1$[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93

(d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.63 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H).

Ejemplo 293

Rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 293F)



Síntesis de rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. N° 293F)

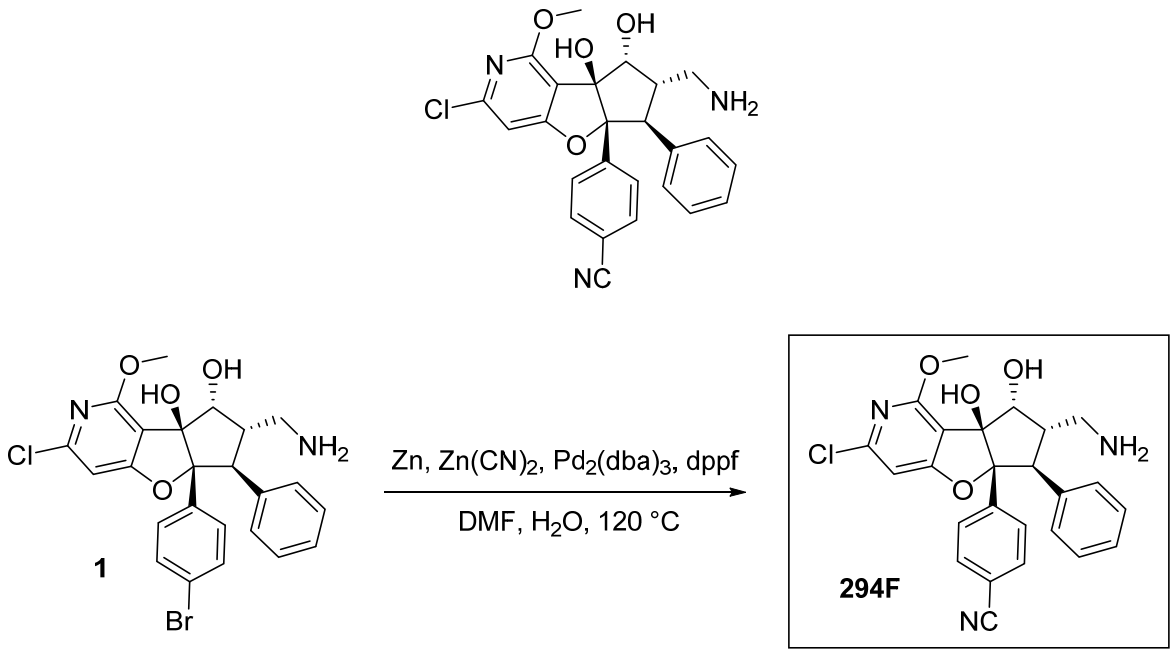
[0966] A rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46 mg, 0.39 mmol), dppf (31 mg, 0.056 mmol) y zinc (4 mg, 0.056 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.56 mL) y 0.056 mL de agua, se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120 °C. Después de 45 minutos, LCMS indicó que el producto y el producto de clorociano eran componentes principales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después de 1 hora, se diluyó con metanol y unas pocas gotas de DMSO y luego se filtró a través de Celite. La almohadilla se lavó varias veces con metanol que contenía una pequeña cantidad de DMSO. Los solventes volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se diluyó con DMSO y se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-cianofenil)-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (Cpd. 293F). Rendimiento: 6.0 mg, 23%. LCMS (ESI) m/z 455.1$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.01 (m, 4 H), 7.00-6.91 (m, 4H) 6.49 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.90 (s, 1H).

Ejemplo 294

Rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-

ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 294F)



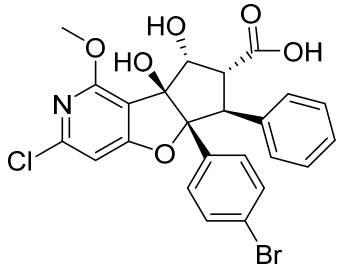
Síntesis de rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 294F)

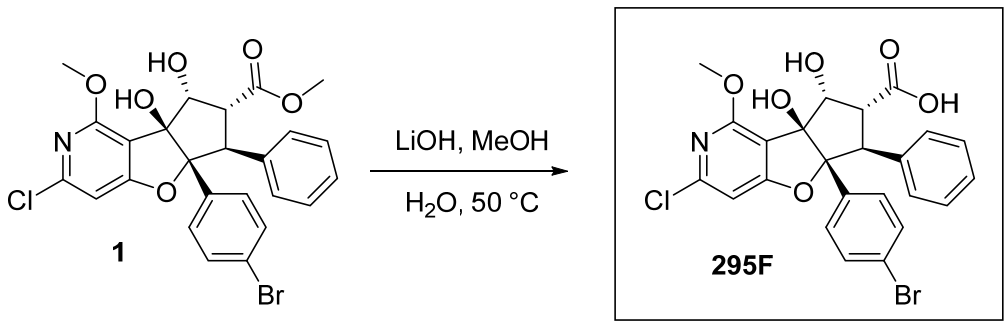
[0967] A rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-1-metoxi-6-fenil-5a,6,7,8-tetrahidro-8aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-8,8a-diol (1, 0.03 g, 0.056 mmol), dicianozinc (46 mg, 0.39 mmol), dppf (31 mg, 0.056 mmol) y zinc (4 mg, 0.056 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.56 mL) y agua (0.056 mL) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22 mg, 0.024 mmol), el vial se selló y se agitó a 120 °C. Después de 45 minutos, LCMS indicó que el producto y el producto

bis-cianado eran componentes principales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después de 1H, se diluyó con metanol y algunas gotas de DMSO y luego se filtró a través de celite. La almohadilla se lavó varias veces con metanol que contenía una pequeña cantidad de DMSO. Los solventes volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se diluyó con DMSO y se purificó mediante RP-HPLC para dar rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(aminometil)-3-cloro-8, 8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-5aH-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-5a-il)benzonitrilo (Cpd. N° 294F). Rendimiento: 7.5 mg, 28%. LCMS (ESI) m/z 464.2, 466.4$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dq, J = 13.4, 7.1 Hz, 4H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.91 (bs, 1H).

Ejemplo 295

Ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (Cpd. N° 295F)





Síntesis de ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (Cpd. N° 295F)

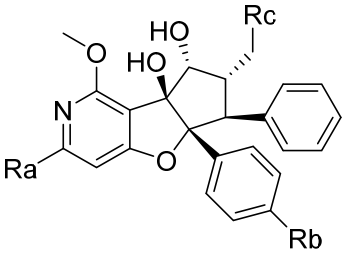
[0968] A una solución agitada de rac-metilo (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridin-7-carboxilato (1, 1.09 g, 1.99 mmol) en metanol (40 mL) se añadió agua (4 mL) y luego hidróxido de litio (477 mg, 19.9 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 50 °C bajo un condensador de reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño frío a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 N en agua (19.9 mL, 19.9 mmol) con agitación vigorosa. Se añadió unas pocas gotas más de ácido clorhídrico 1 N para hacer que la mezcla fuera ligeramente ácida. La mayor parte del metanol se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron a alto vacío a 40 °C durante la noche para dar el producto crudo ácido rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-bromofenil)-3-cloro-8,8a-dihidroxi-1-metoxi-6-fenil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopenta[4,5]furo[3,2-c]piridina-7-carboxílico (Cpd. N° 295F) como un sólido blanco. Rendimiento: 961 mg, 90%; MS (ESI) m/z 532.1, 534.0$[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

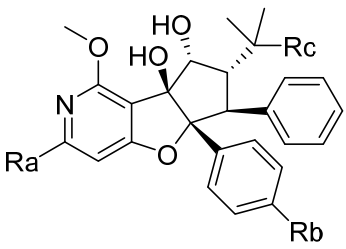
Ejemplo 296

[0969] Los siguientes compuestos, indicados a continuación como compuestos A a DQ, pueden ser sintetizados por un experto en la técnica según los procedimientos proporcionados en los métodos generales indicados ("GM") y/o los ejemplos individuales ("EXP"). Los compuestos contienen sustituyentes Ra, Rb y Rc, que se definen en la Tabla 1. Por ejemplo, el primer compuesto a continuación es el Compuesto A, y se puede preparar a partir de los materiales de partida apropiados de acuerdo con los procedimientos descritos en el método general ("GM") 3 o GM3.

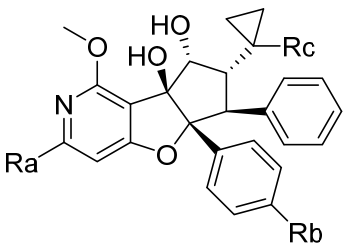
[0970] Compuestos A – DQ



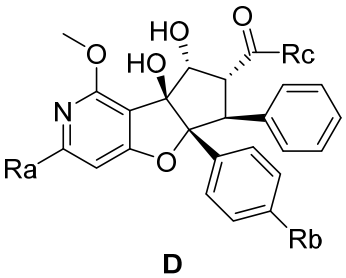
A
GM3



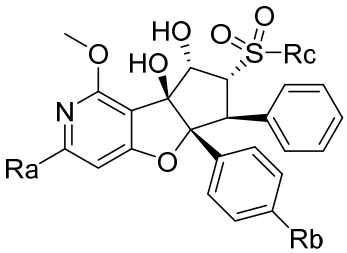
B
GM8



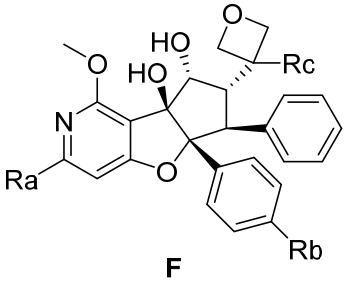
C
GM9



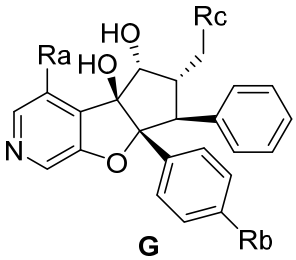
D
GM3



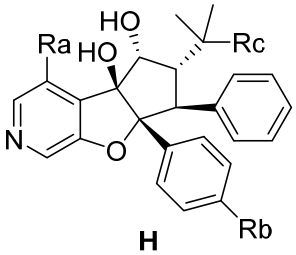
E
GM6,7



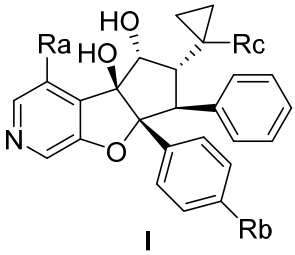
F
GM10



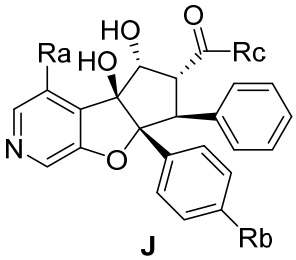
G
GM3



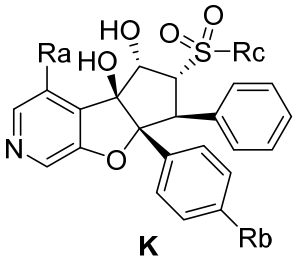
H
GM8



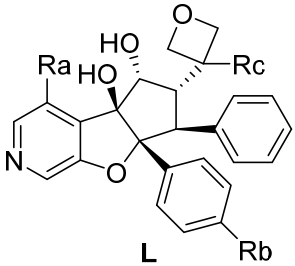
I
GM9



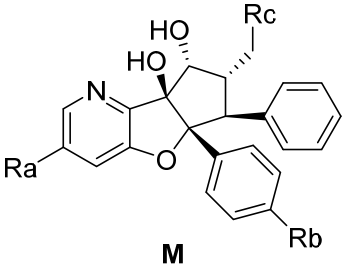
J
GM3



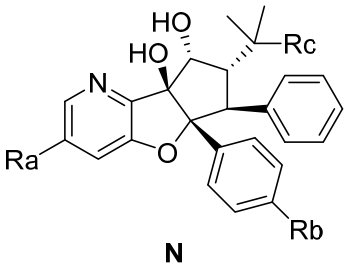
K
GM6,7



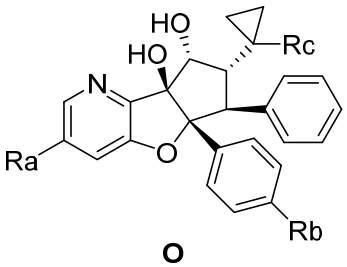
L
GM10



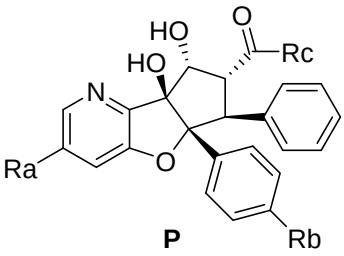
M
GM3



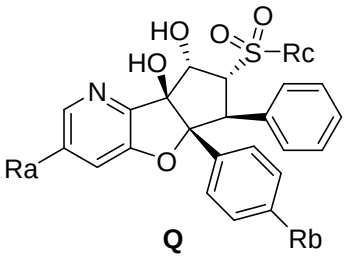
N
GM8



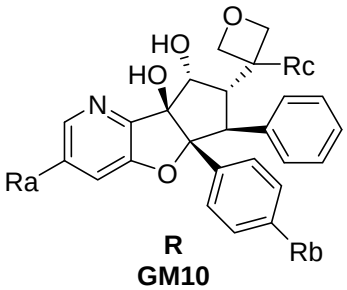
O
GM9



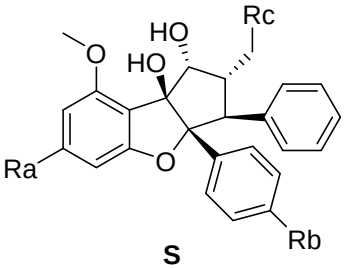
P
GM3



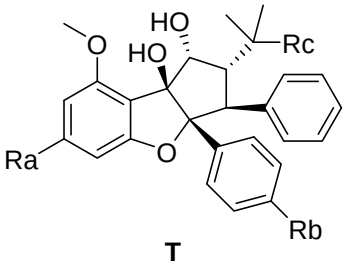
Q
GM6,7



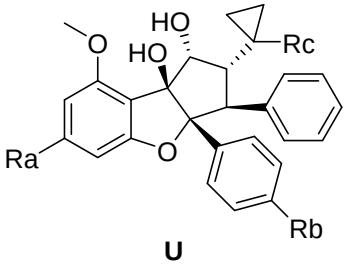
R
GM10



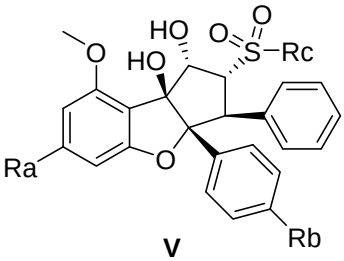
S
GM3



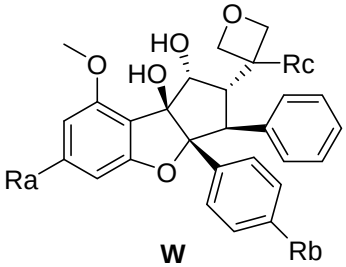
T
GM8



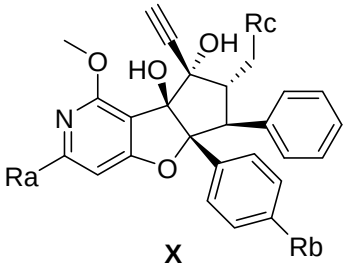
U
GM9



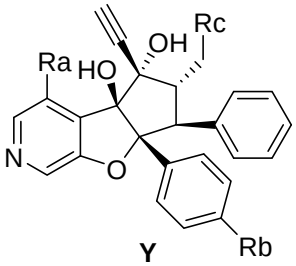
V
GM6,7



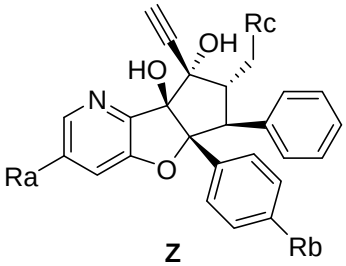
W
GM10



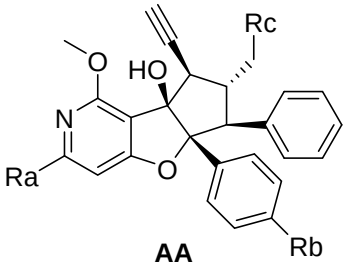
X
EXP190



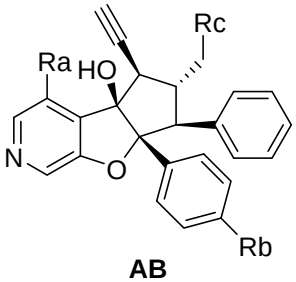
Y
EXP190



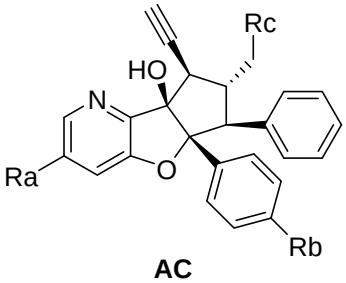
Z
EXP190



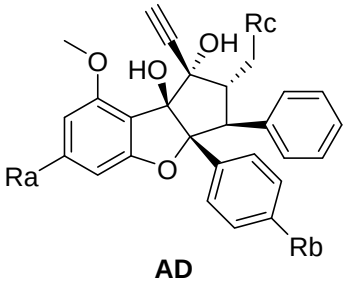
AA
EXP48



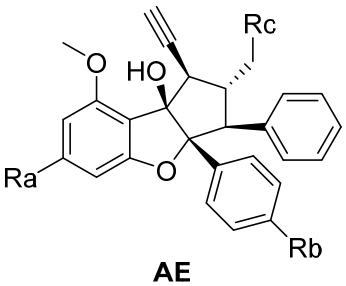
AB
EXP48



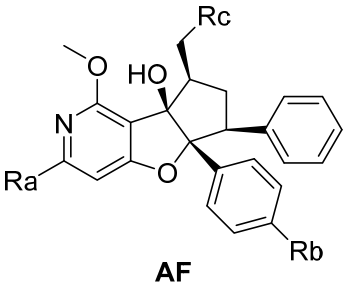
AC
EXP48



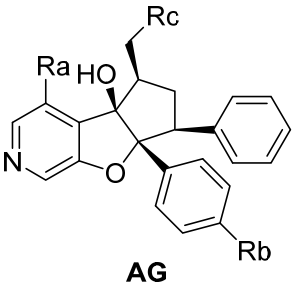
AD
EXP190



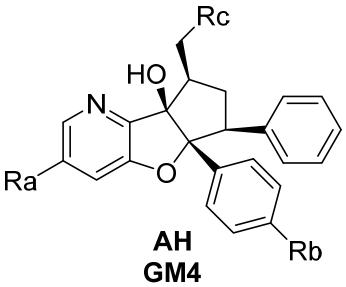
AE
EXP48



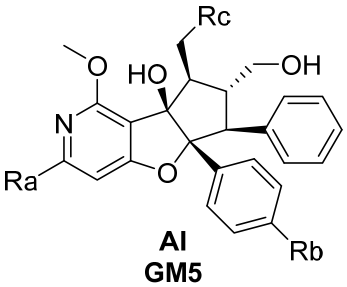
AF
GM4



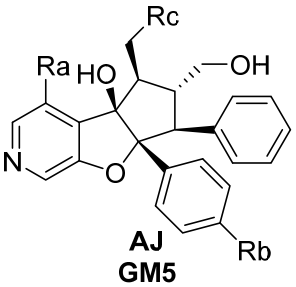
AG
GM4



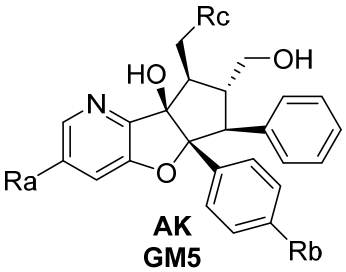
AH
GM4



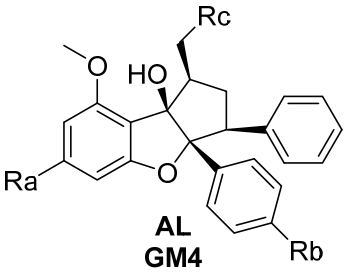
AI
GM5



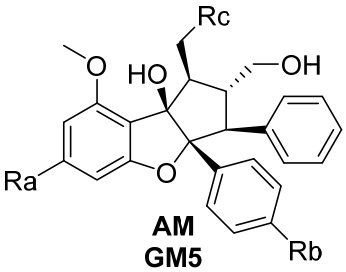
AJ
GM5



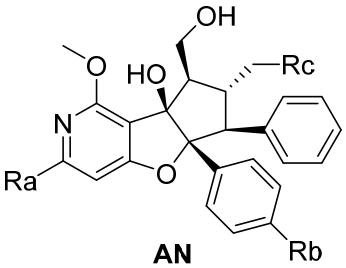
AK
GM5



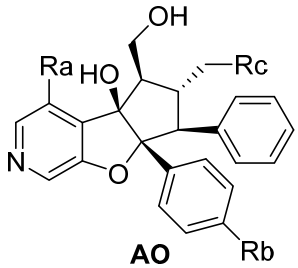
AL
GM4



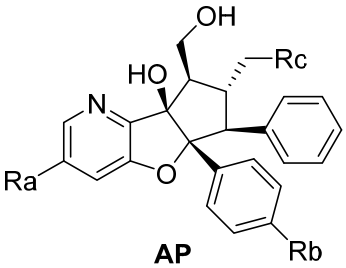
AM
GM5



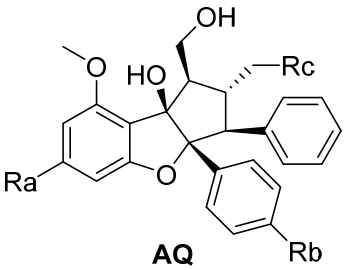
AN
GM3



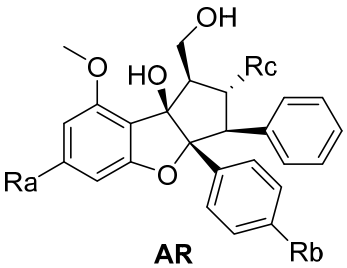
AO
GM3



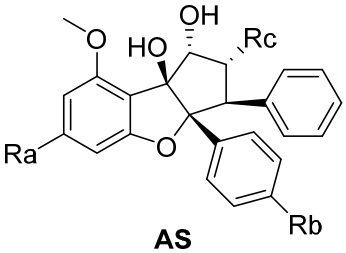
AP
GM3



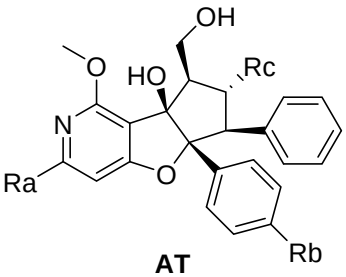
AQ
GM3



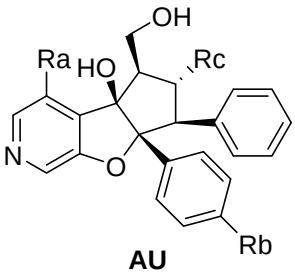
AR
EXP270



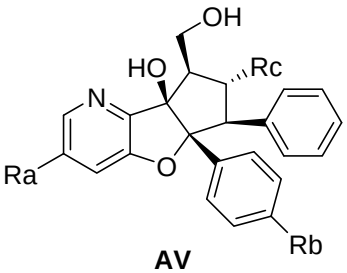
AS
EXP270



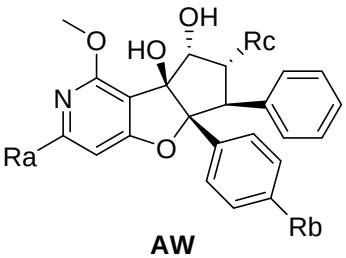
AT
EXP270



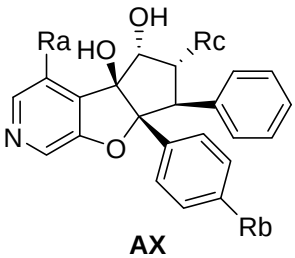
AU
EXP270



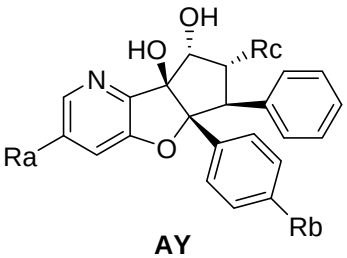
AV
EXP270



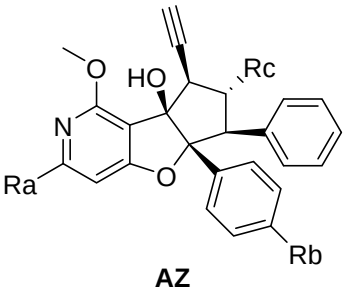
AW
EXP270



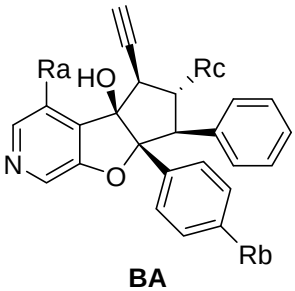
AX
EXP270



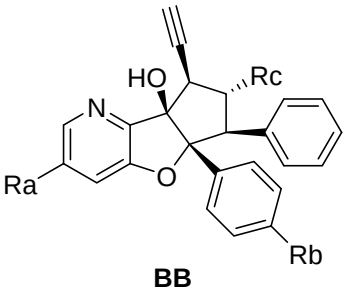
AY
EXP270



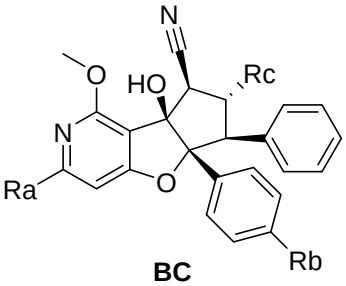
AZ
EXP48,270



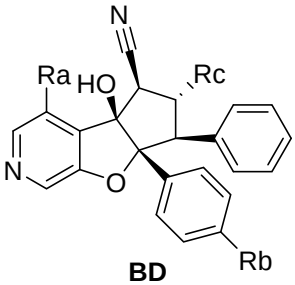
BA
EXP48,270



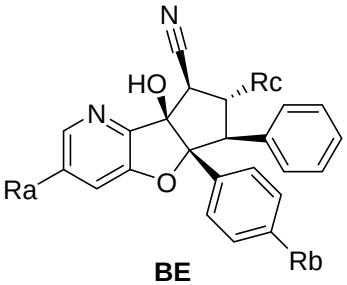
BB
EXP48,270



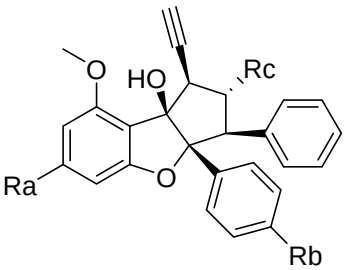
BC
GM4, EXP270



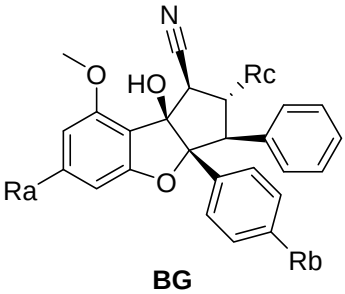
BD
GM4, EXP270



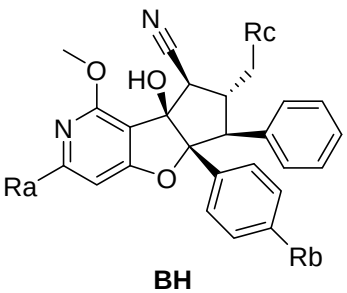
BE
GM4, EXP270



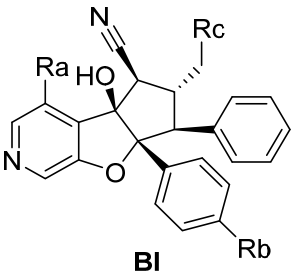
BF
EXP48,270



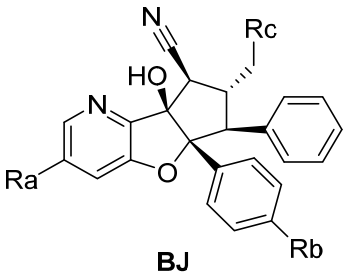
BG
GM4, EXP270



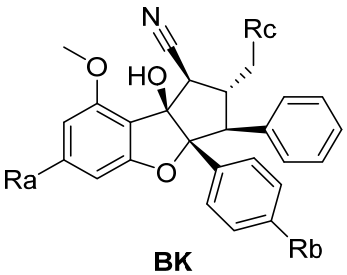
BH
GM3,4



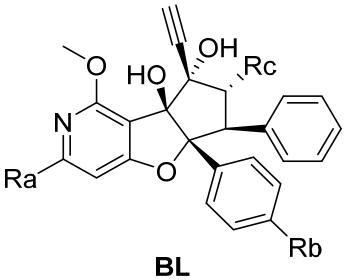
BI
GM3,4



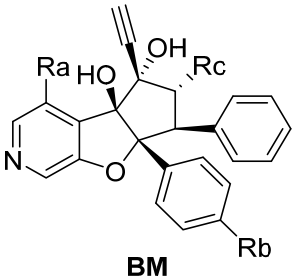
BJ
GM3,4



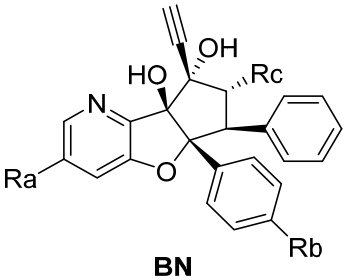
BK
GM3,4



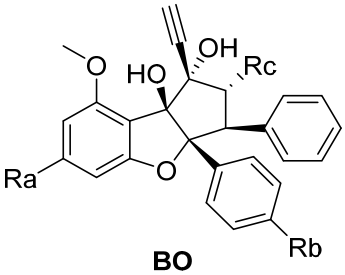
BL
EXP190,270



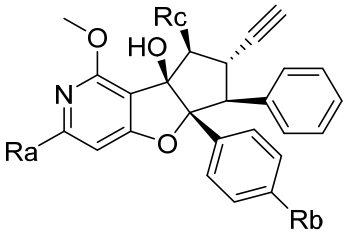
BM
EXP190,270



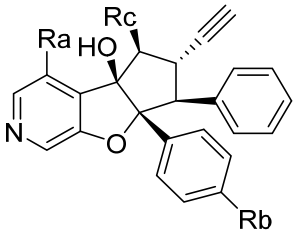
BN
EXP190,270



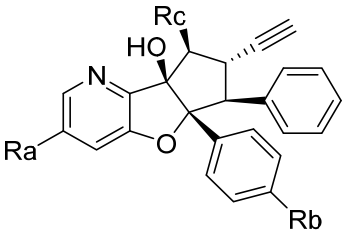
BO
EXP190,270



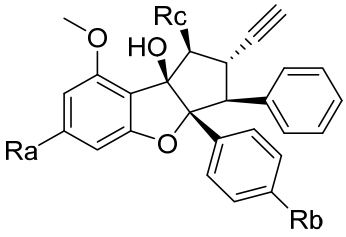
BP
GM3



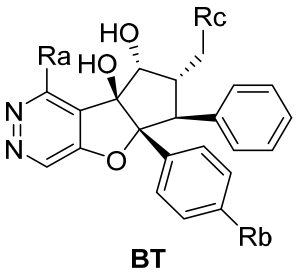
BQ
GM3



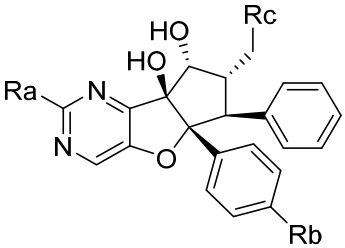
BR
GM3



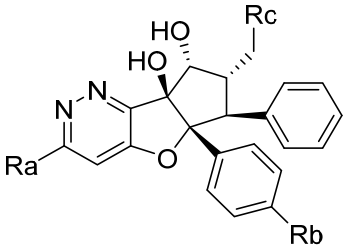
BS
GM3



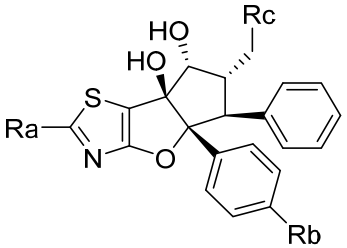
BT
GM3



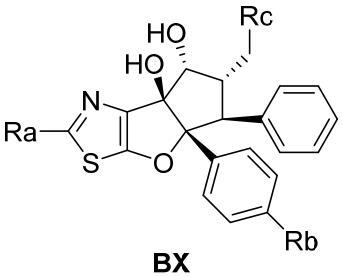
BU
GM3



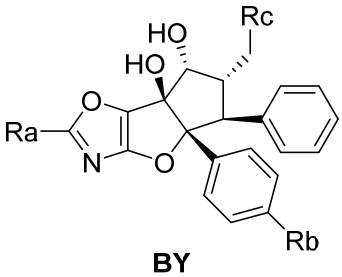
BV
GM3



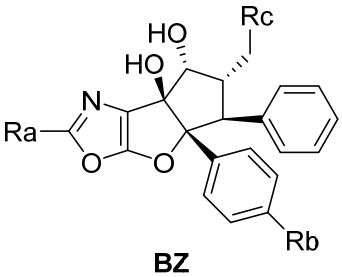
BW
GM3



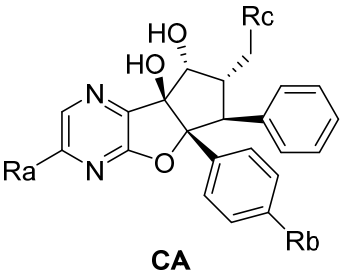
BX
GM3



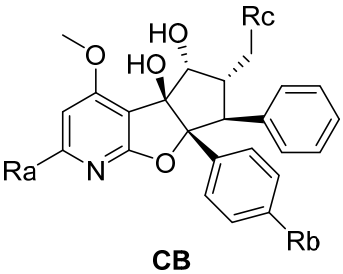
BY
GM3



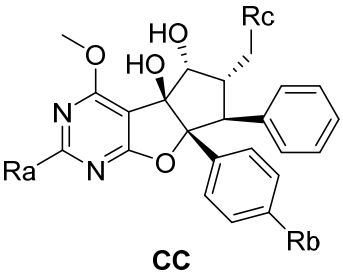
BZ
GM3



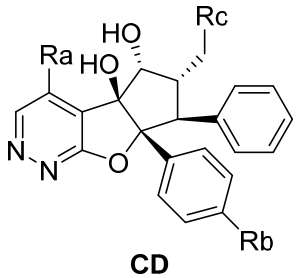
CA
GM3



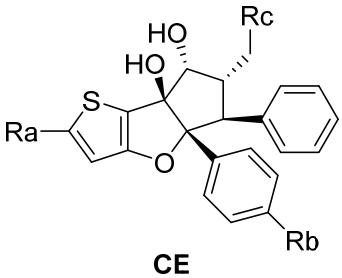
CB
GM3



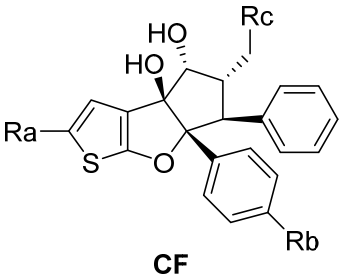
CC
GM3



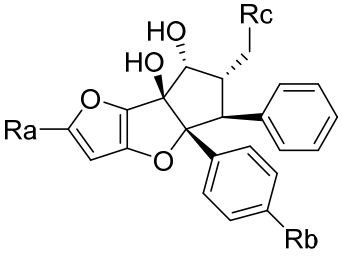
CD
GM3



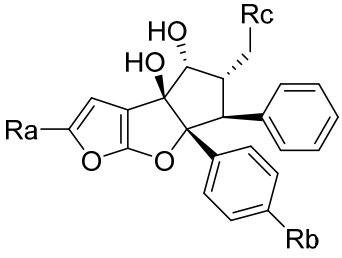
CE
GM3



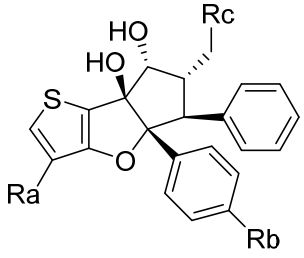
CF
GM3



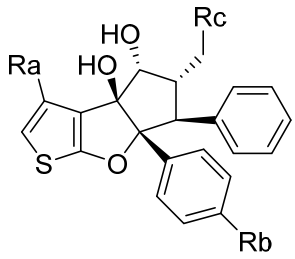
CG
GM3



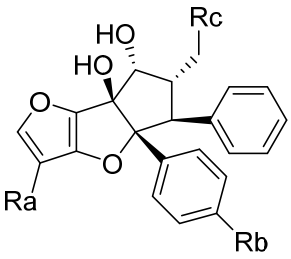
CH
GM3



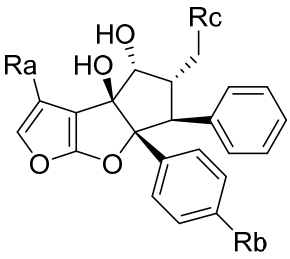
CI
GM3



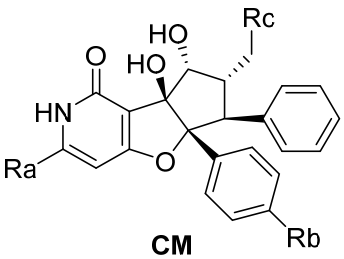
CJ
GM3



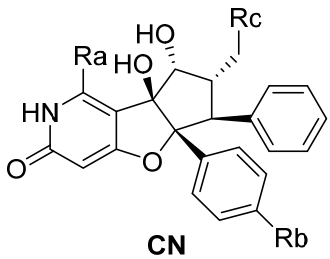
CK
GM3



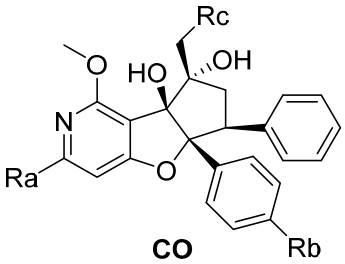
CL
GM3



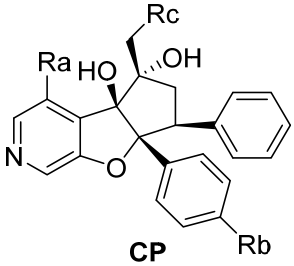
CM
GM3



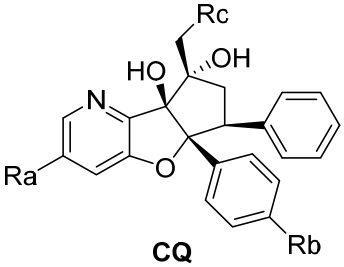
CN
GM3



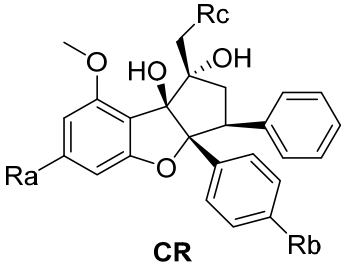
CO
GM12



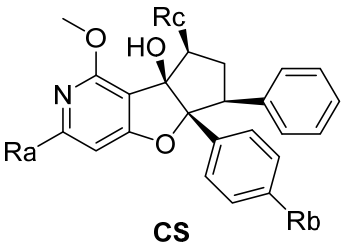
CP
GM12



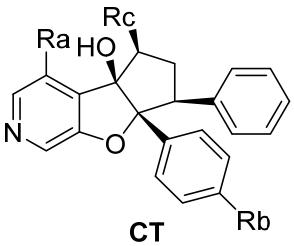
CQ
GM12



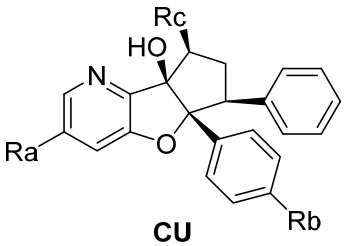
CR
GM12



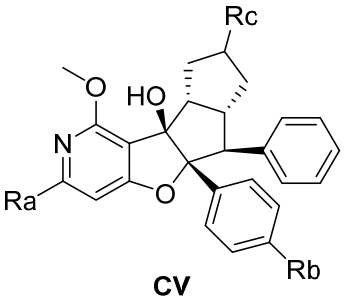
CS
GM3



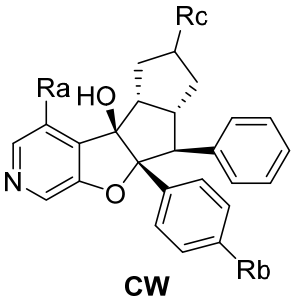
CT
GM3



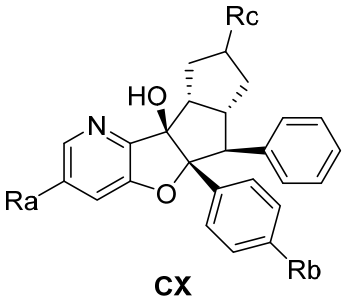
CU
GM3



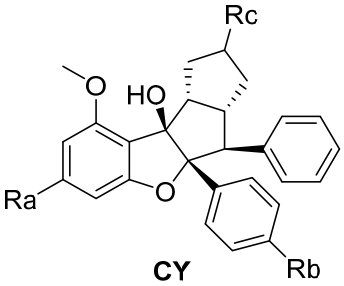
CV
GM11



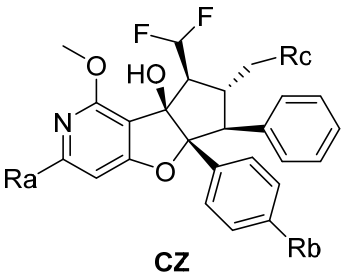
CW
GM11



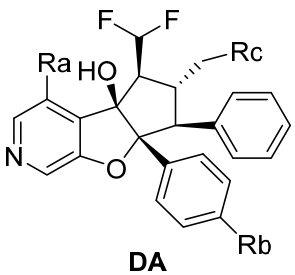
CX
GM11



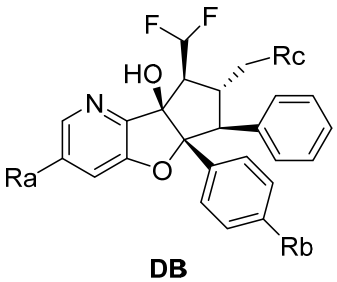
CY
GM11



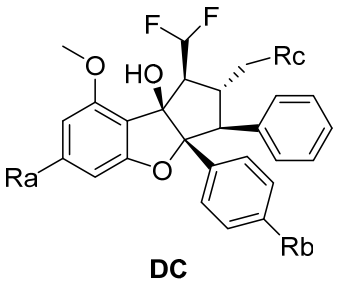
CZ
GM3



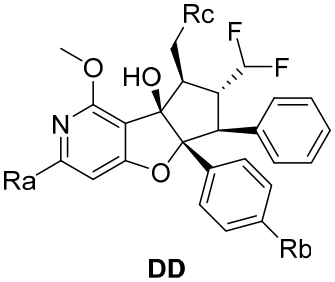
DA
GM3



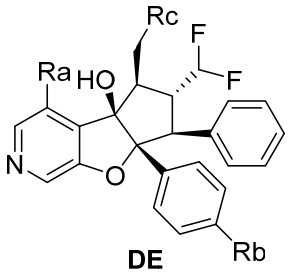
DB
GM3



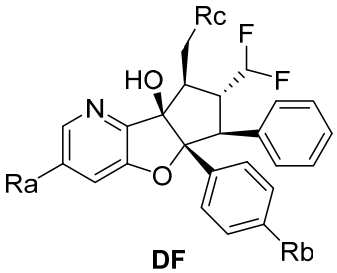
DC
GM3



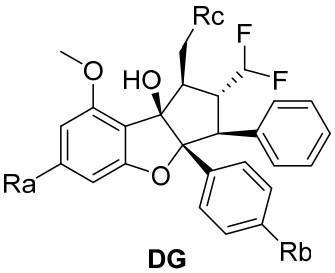
DD
GM5



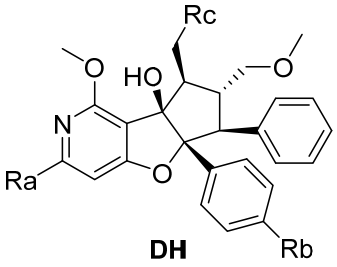
DE
GM5



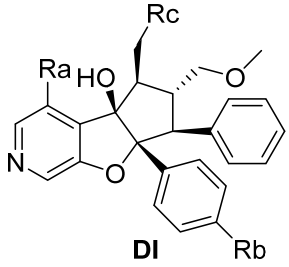
DF
GM5



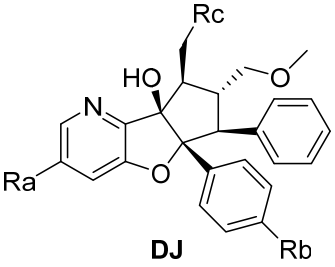
DG
GM5



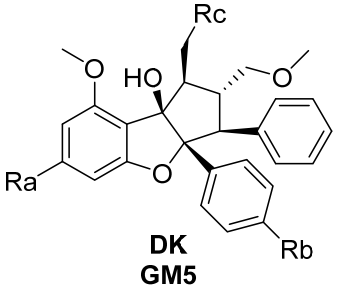
DH
GM5



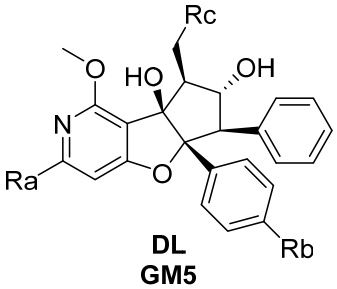
DI
GM5



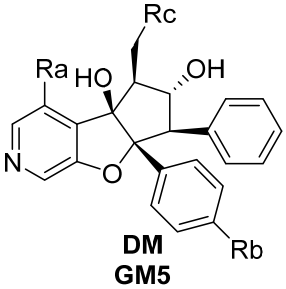
DJ
GM5



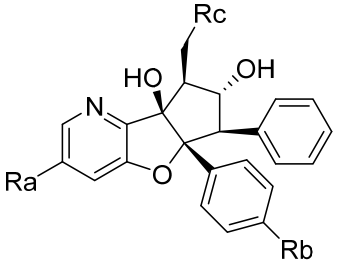
DK
GM5



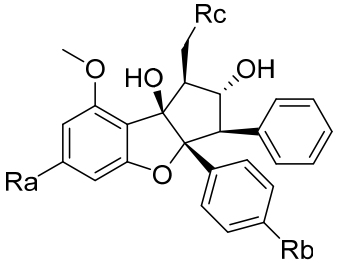
DL
GM5



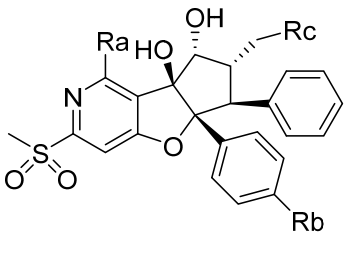
DM
GM5



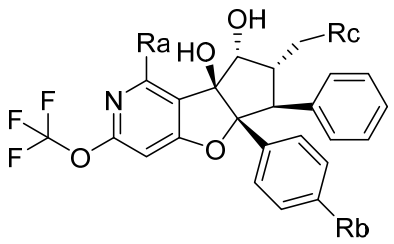
DN
GM5



DO
GM5



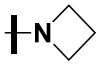
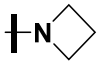
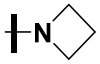
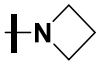
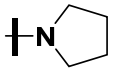
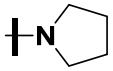
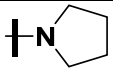
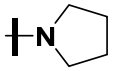
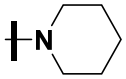
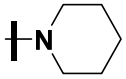
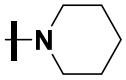
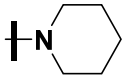
DP
GM3

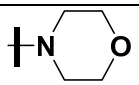
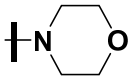
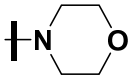
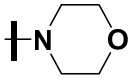
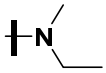
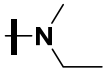
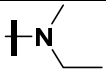
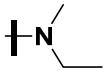
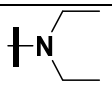
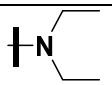
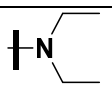


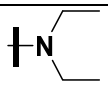
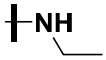
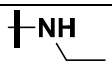
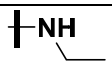
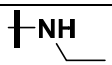
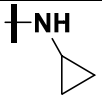
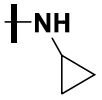
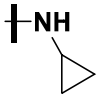
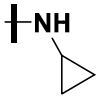
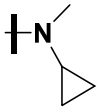
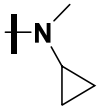
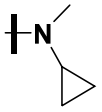
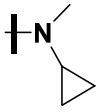
DQ
GM3

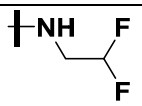
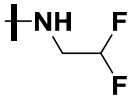
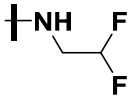
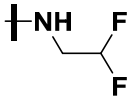
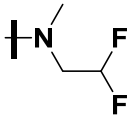
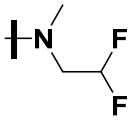
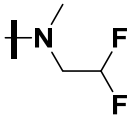
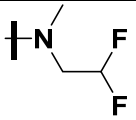
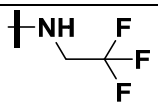
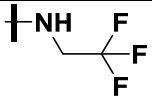
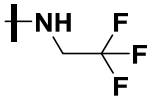
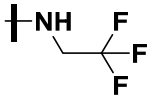
[0971] Tabla 1

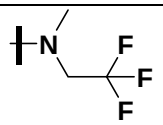
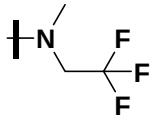
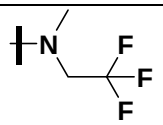
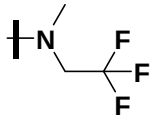
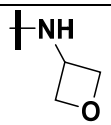
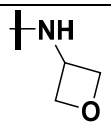
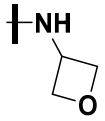
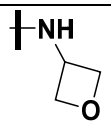
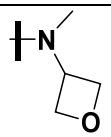
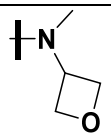
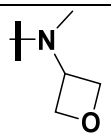
Ra	Rb	Rc
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

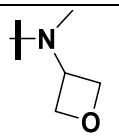
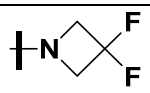
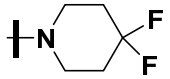
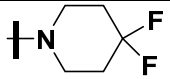
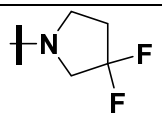
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

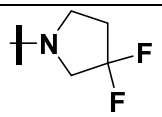
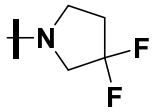
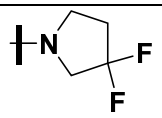
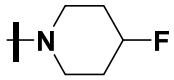
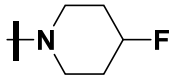
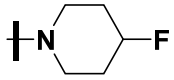
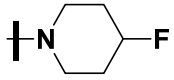
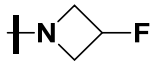
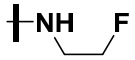
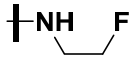
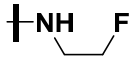
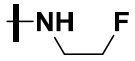
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

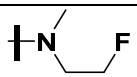
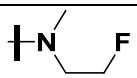
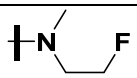
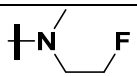
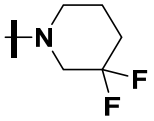
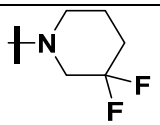
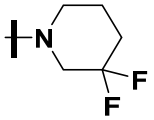
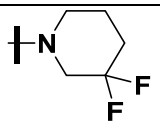
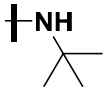
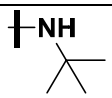
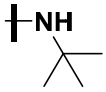
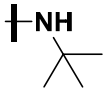
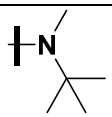
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

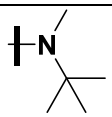
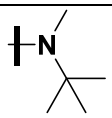
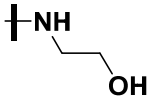
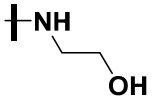
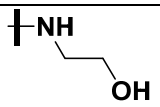
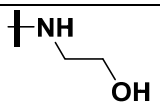
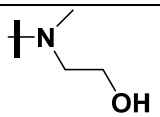
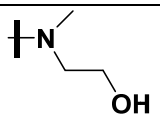
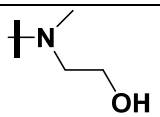
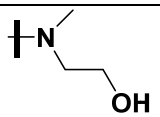
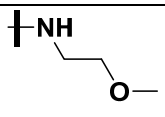
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

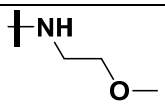
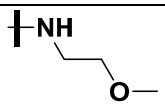
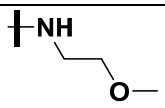
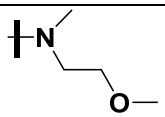
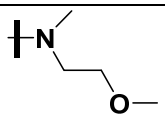
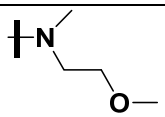
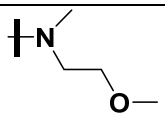
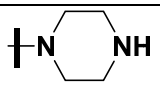
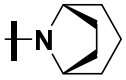
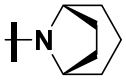
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

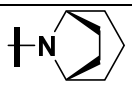
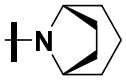
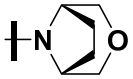
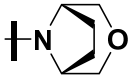
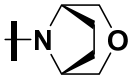
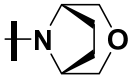
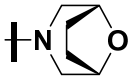
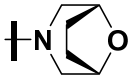
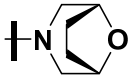
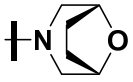
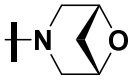
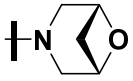
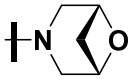
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

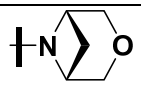
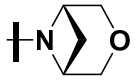
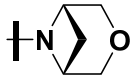
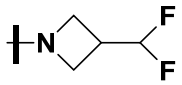
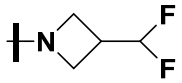
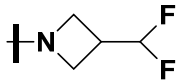
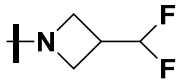
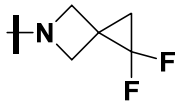
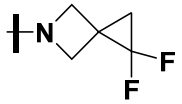
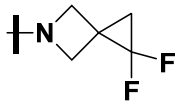
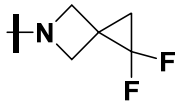
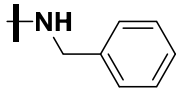
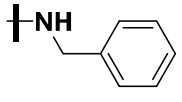
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

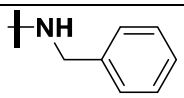
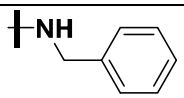
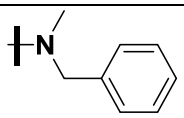
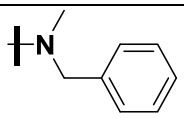
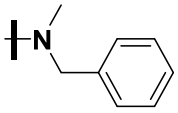
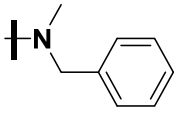
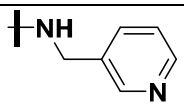
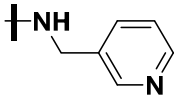
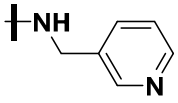
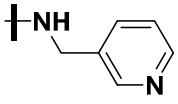
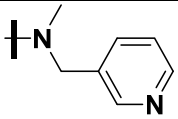
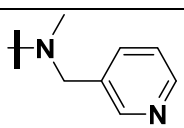
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

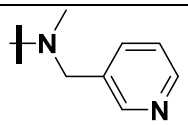
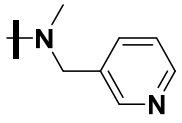
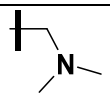
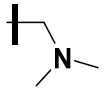
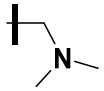
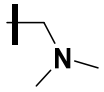
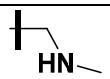
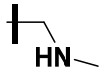
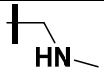
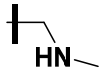
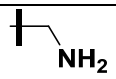
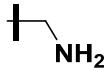
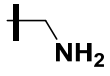
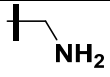
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

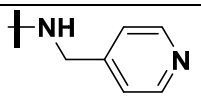
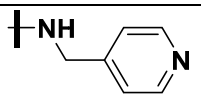
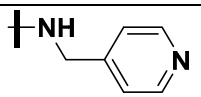
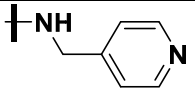
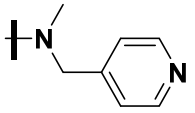
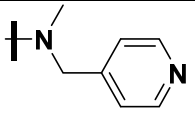
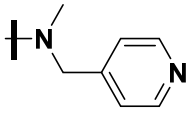
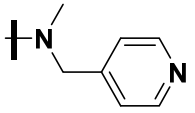
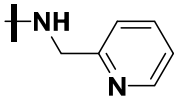
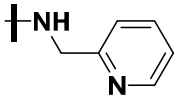
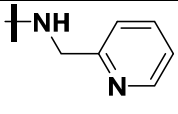
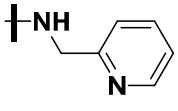
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

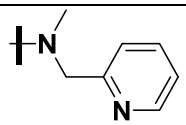
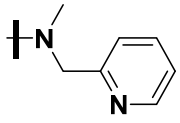
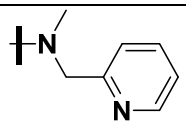
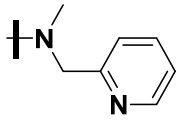
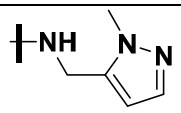
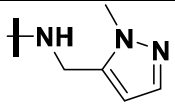
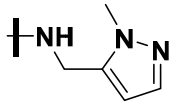
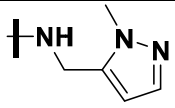
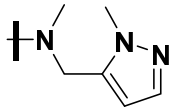
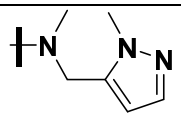
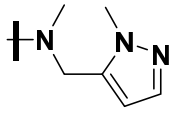
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

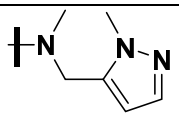
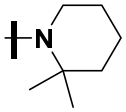
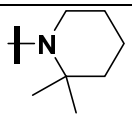
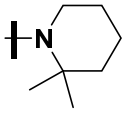
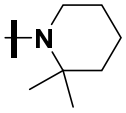
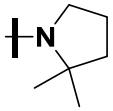
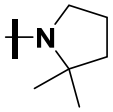
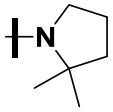
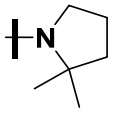
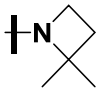
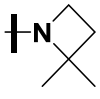
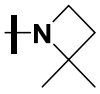
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

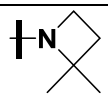
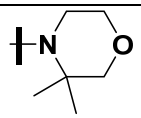
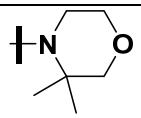
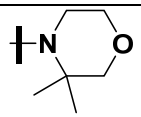
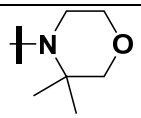
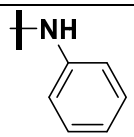
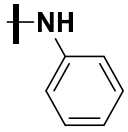
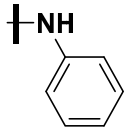
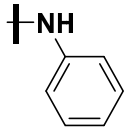
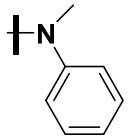
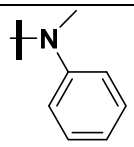
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

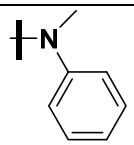
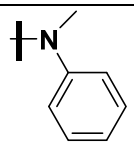
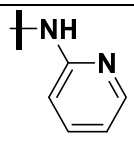
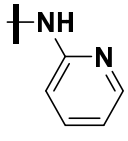
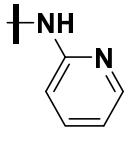
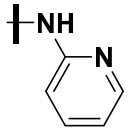
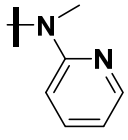
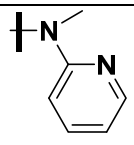
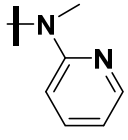
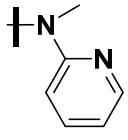
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

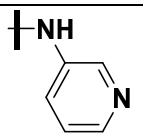
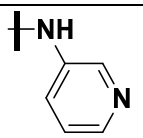
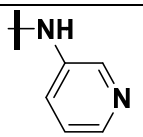
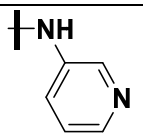
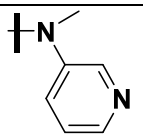
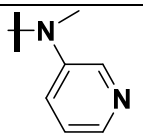
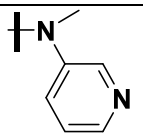
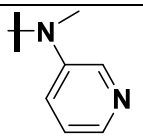
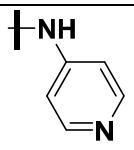
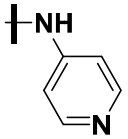
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

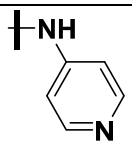
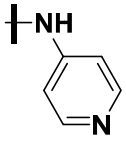
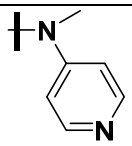
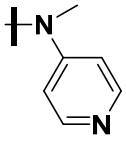
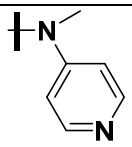
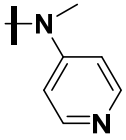
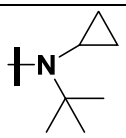
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

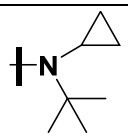
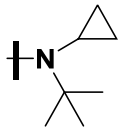
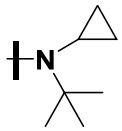
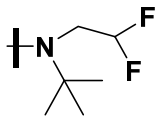
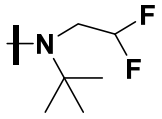
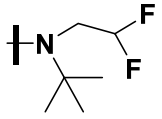
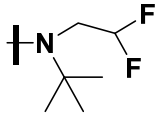
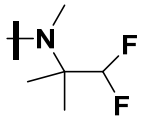
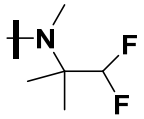
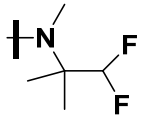
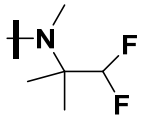
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

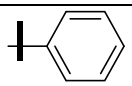
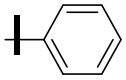
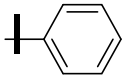
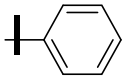
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

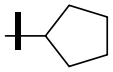
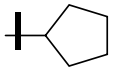
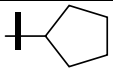
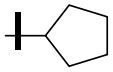
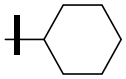
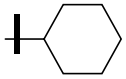
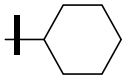
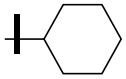
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

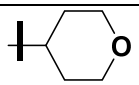
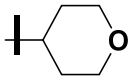
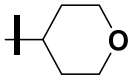
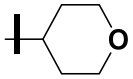
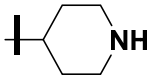
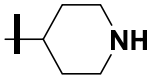
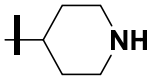
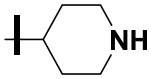
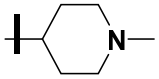
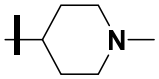
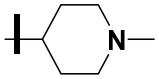
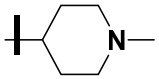
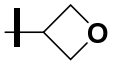
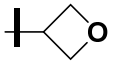
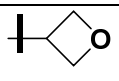
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

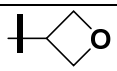
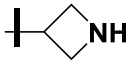
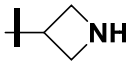
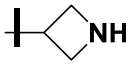
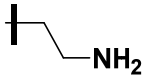
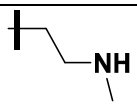
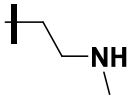
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	

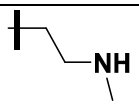
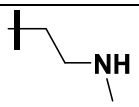
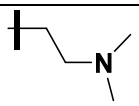
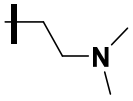
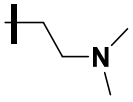
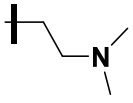
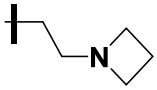
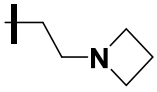
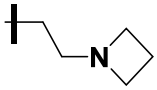
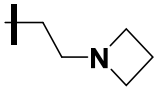
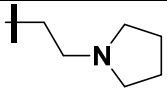
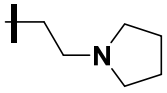
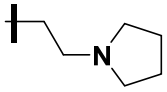
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

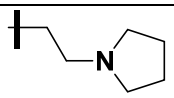
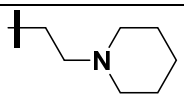
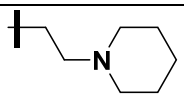
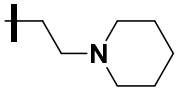
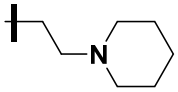
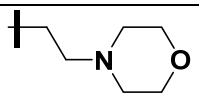
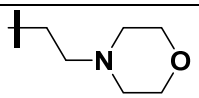
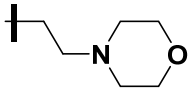
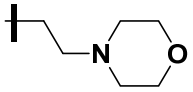
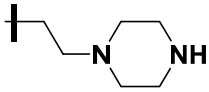
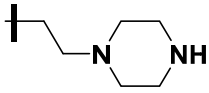
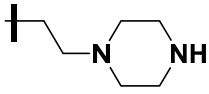
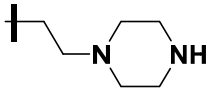
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

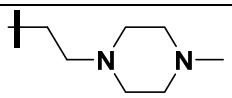
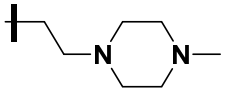
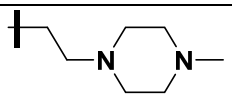
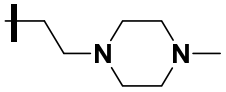
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

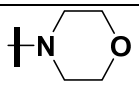
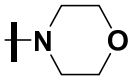
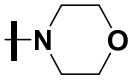
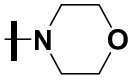
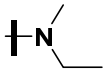
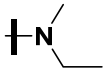
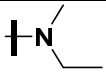
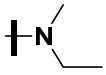
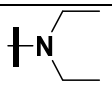
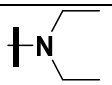
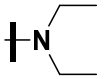
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	

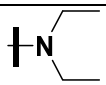
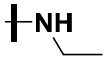
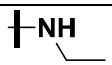
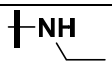
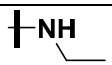
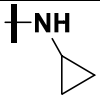
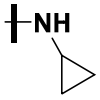
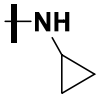
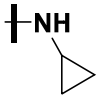
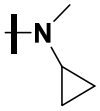
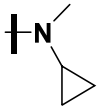
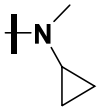
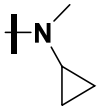
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	

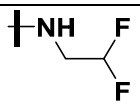
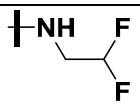
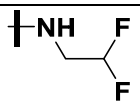
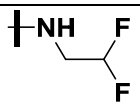
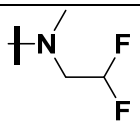
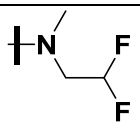
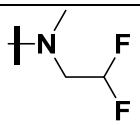
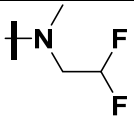
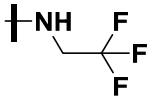
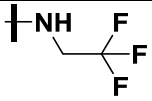
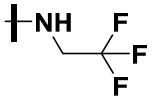
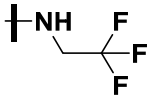
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	

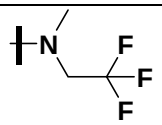
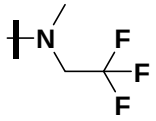
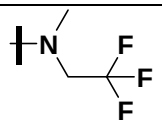
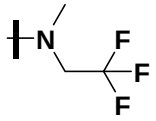
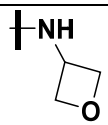
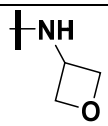
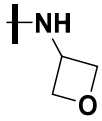
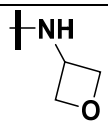
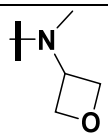
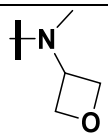
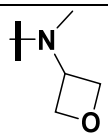
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF_2H	
Cl	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

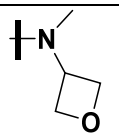
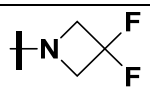
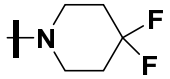
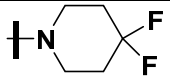
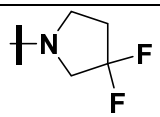
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

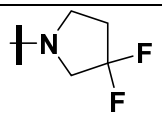
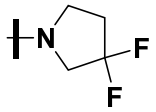
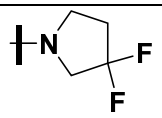
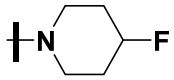
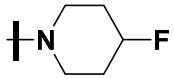
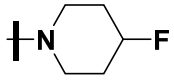
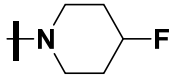
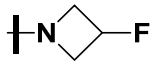
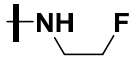
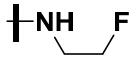
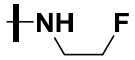
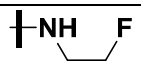
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

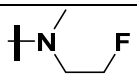
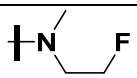
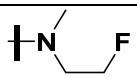
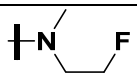
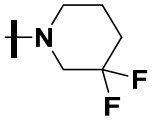
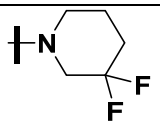
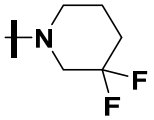
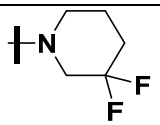
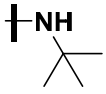
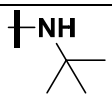
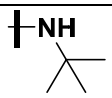
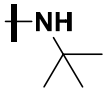
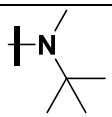
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

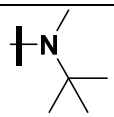
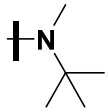
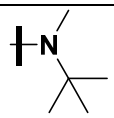
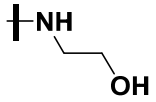
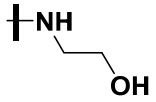
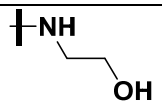
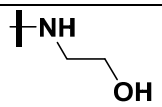
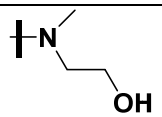
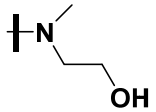
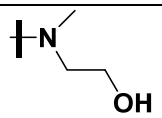
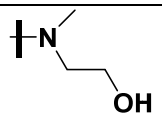
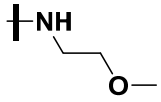
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

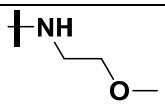
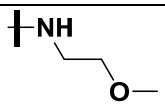
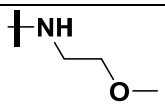
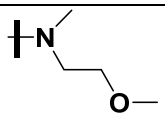
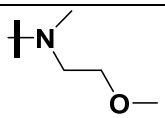
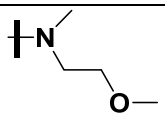
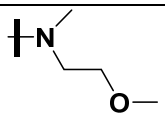
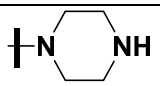
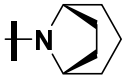
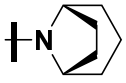
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

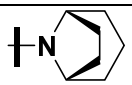
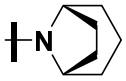
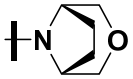
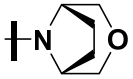
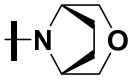
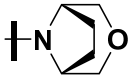
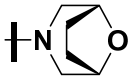
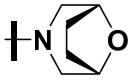
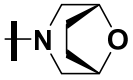
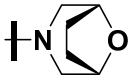
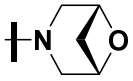
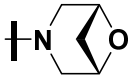
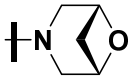
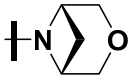
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

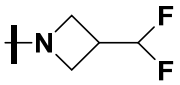
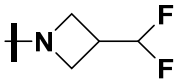
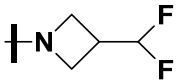
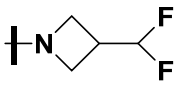
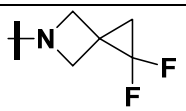
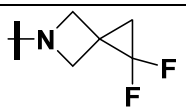
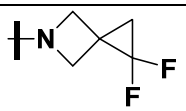
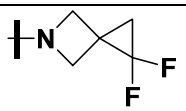
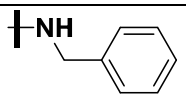
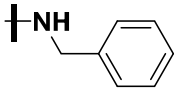
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

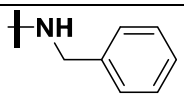
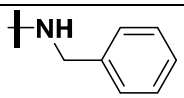
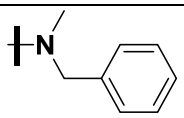
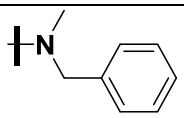
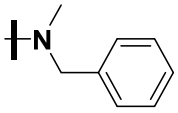
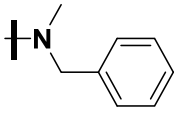
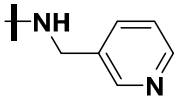
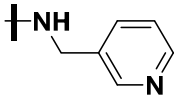
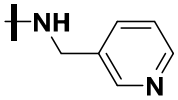
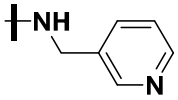
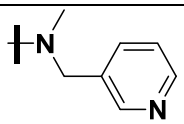
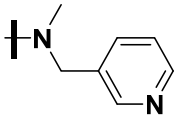
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

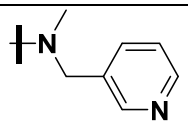
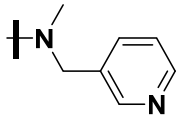
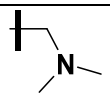
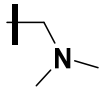
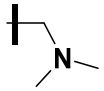
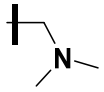
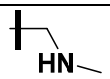
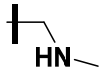
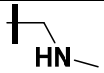
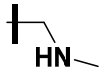
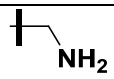
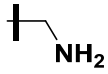
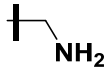
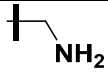
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

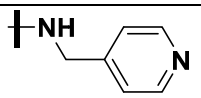
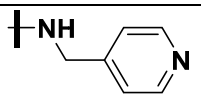
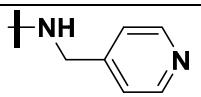
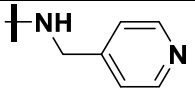
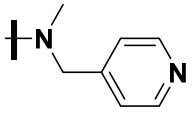
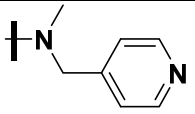
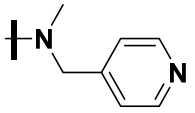
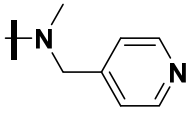
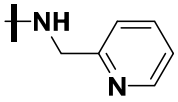
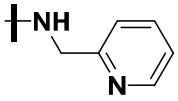
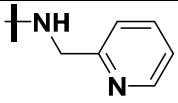
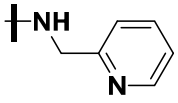
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

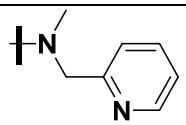
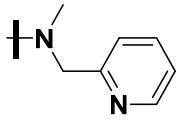
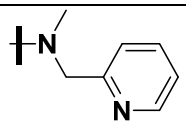
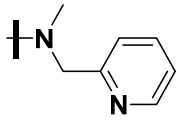
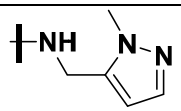
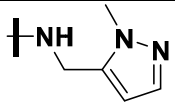
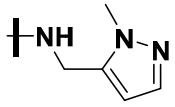
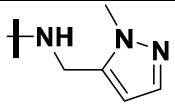
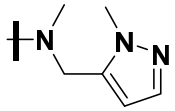
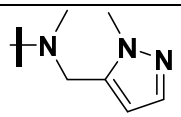
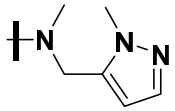
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

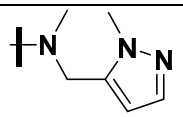
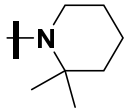
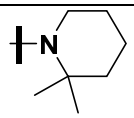
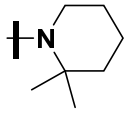
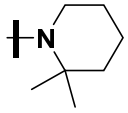
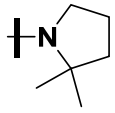
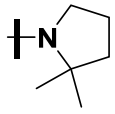
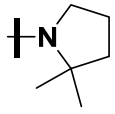
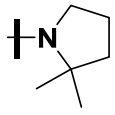
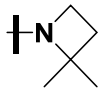
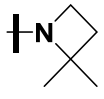
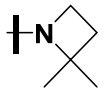
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

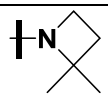
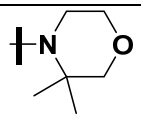
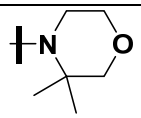
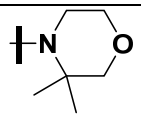
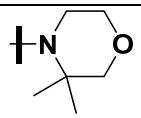
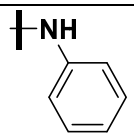
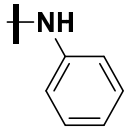
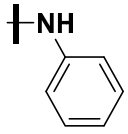
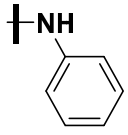
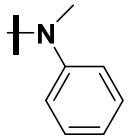
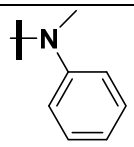
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

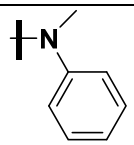
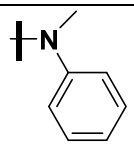
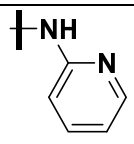
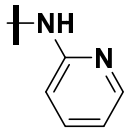
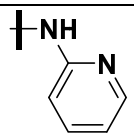
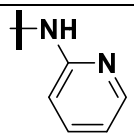
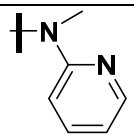
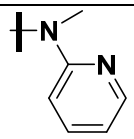
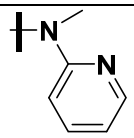
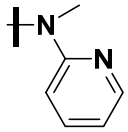
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

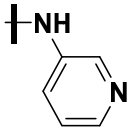
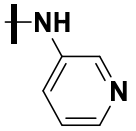
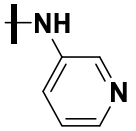
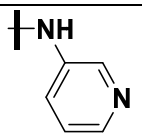
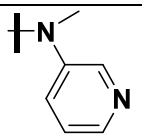
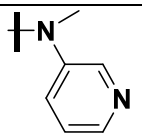
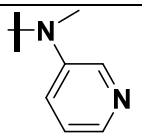
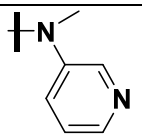
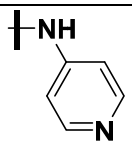
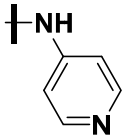
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

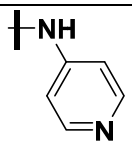
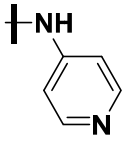
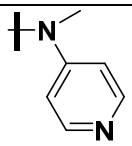
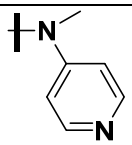
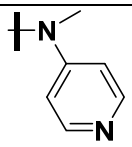
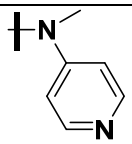
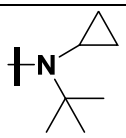
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

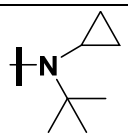
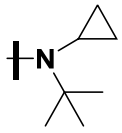
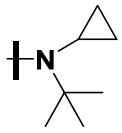
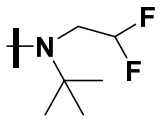
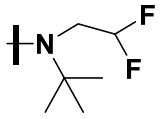
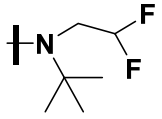
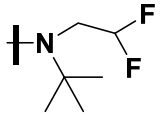
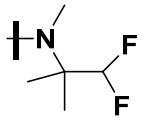
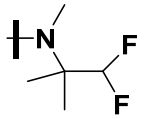
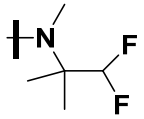
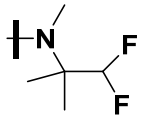
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

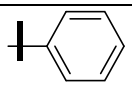
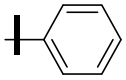
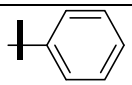
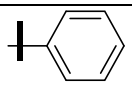
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

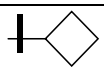
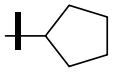
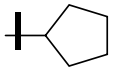
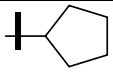
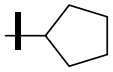
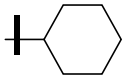
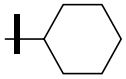
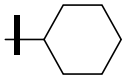
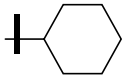
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

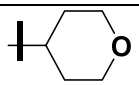
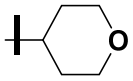
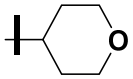
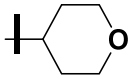
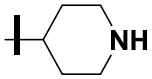
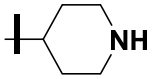
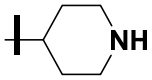
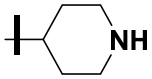
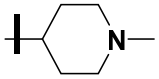
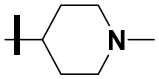
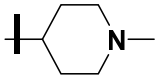
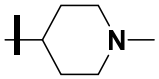
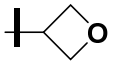
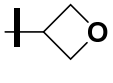
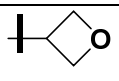
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

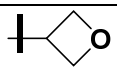
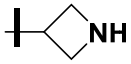
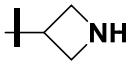
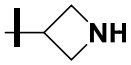
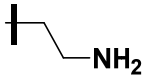
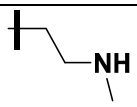
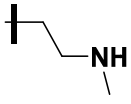
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	

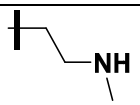
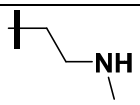
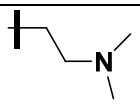
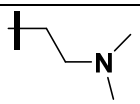
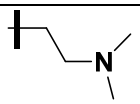
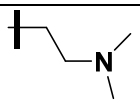
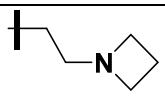
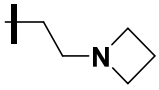
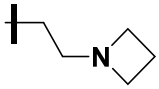
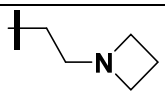
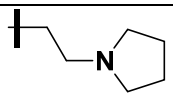
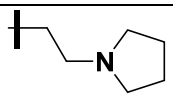
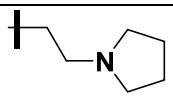
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

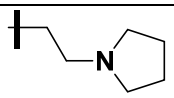
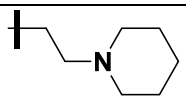
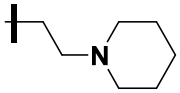
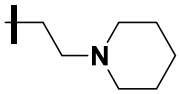
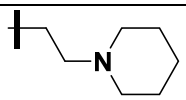
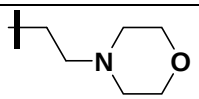
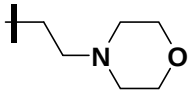
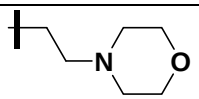
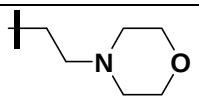
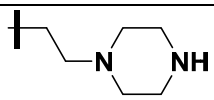
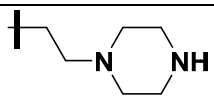
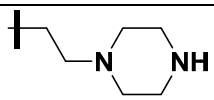
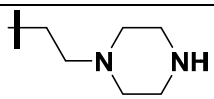
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

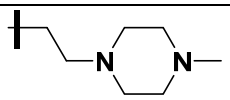
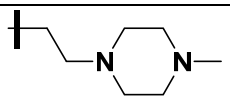
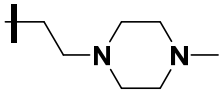
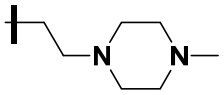
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

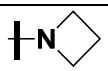
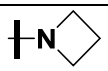
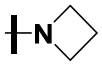
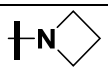
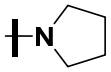
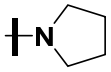
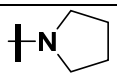
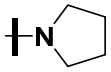
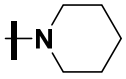
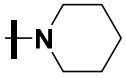
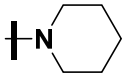
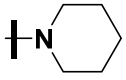
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

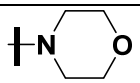
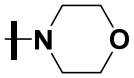
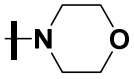
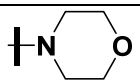
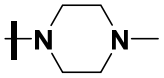
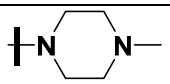
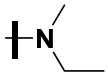
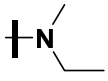
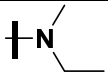
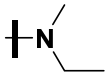
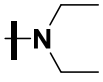
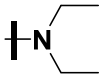
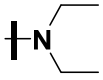
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	

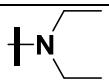
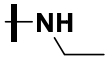
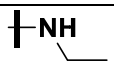
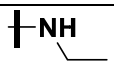
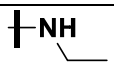
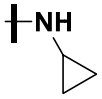
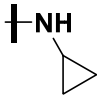
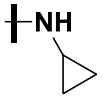
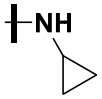
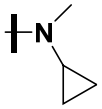
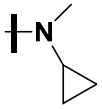
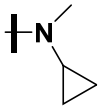
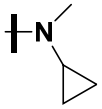
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	

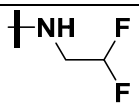
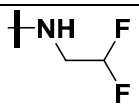
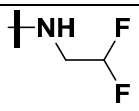
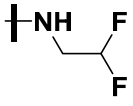
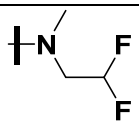
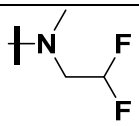
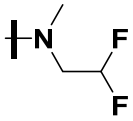
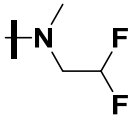
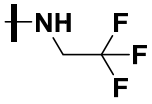
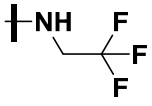
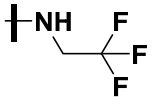
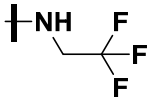
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	

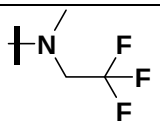
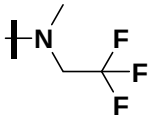
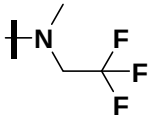
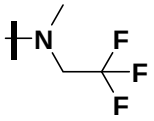
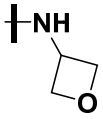
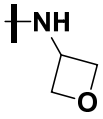
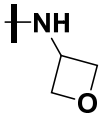
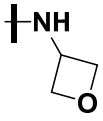
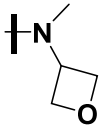
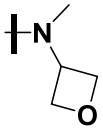
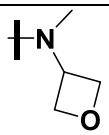
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF_2H	
CN	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

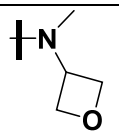
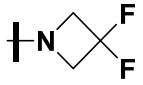
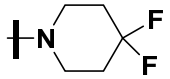
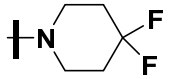
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

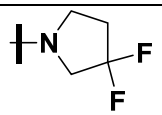
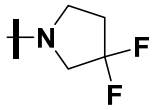
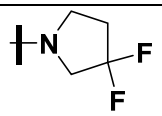
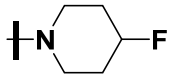
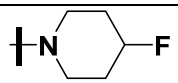
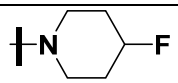
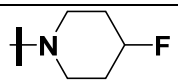
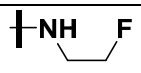
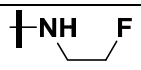
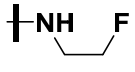
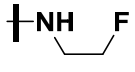
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

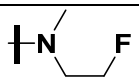
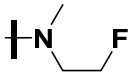
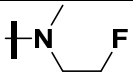
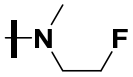
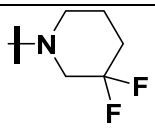
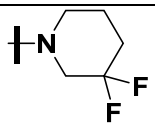
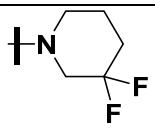
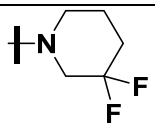
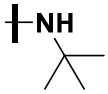
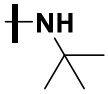
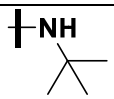
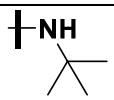
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

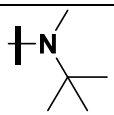
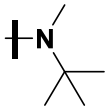
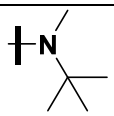
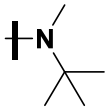
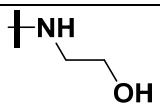
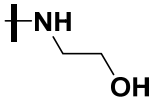
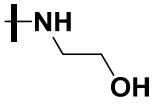
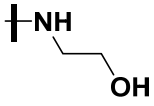
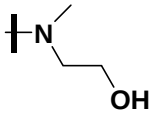
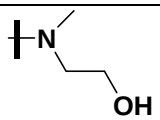
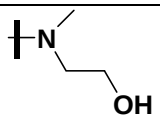
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

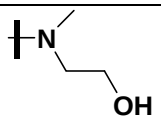
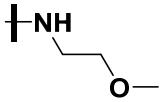
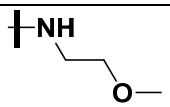
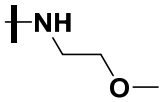
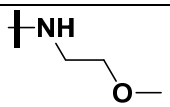
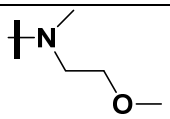
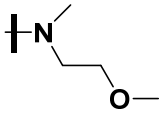
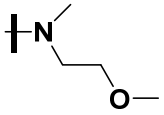
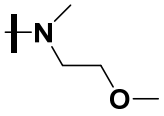
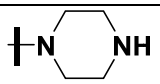
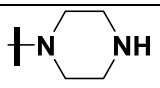
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

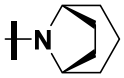
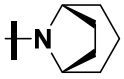
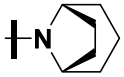
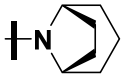
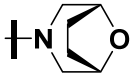
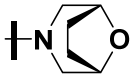
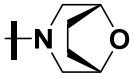
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

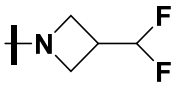
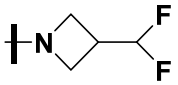
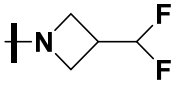
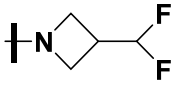
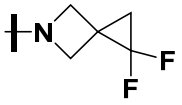
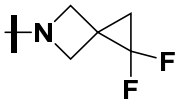
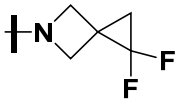
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

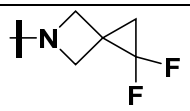
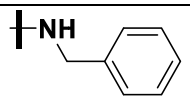
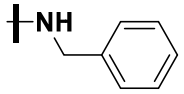
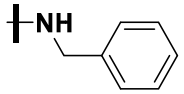
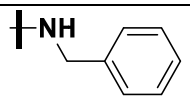
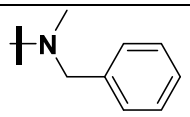
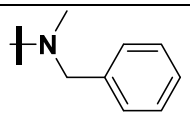
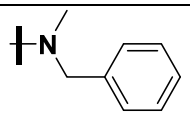
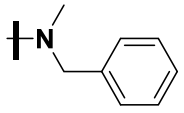
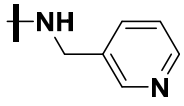
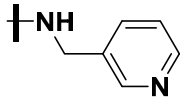
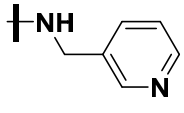
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

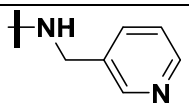
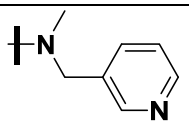
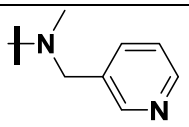
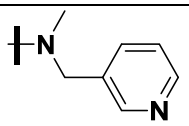
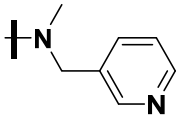
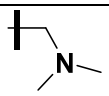
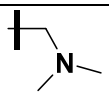
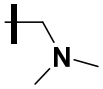
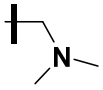
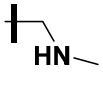
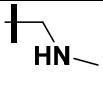
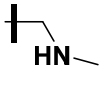
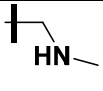
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

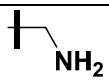
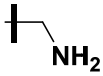
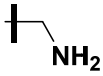
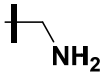
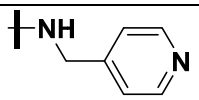
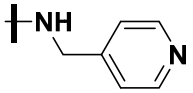
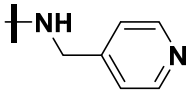
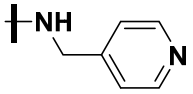
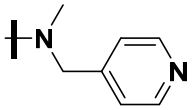
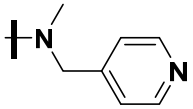
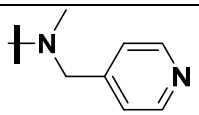
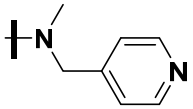
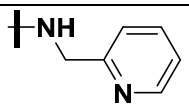
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

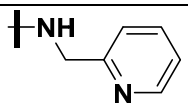
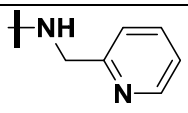
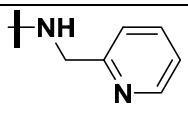
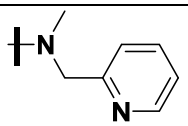
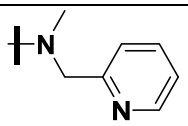
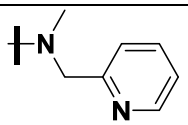
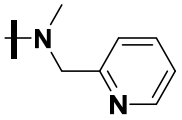
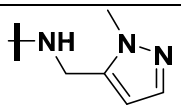
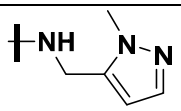
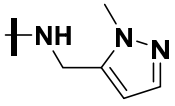
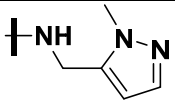
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

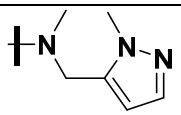
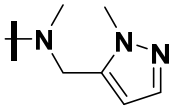
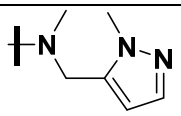
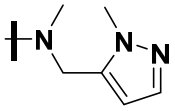
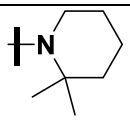
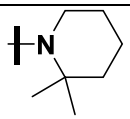
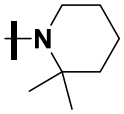
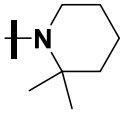
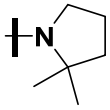
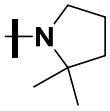
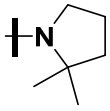
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

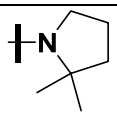
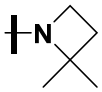
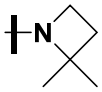
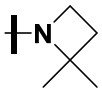
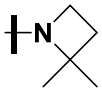
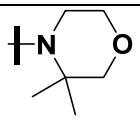
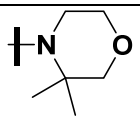
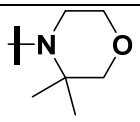
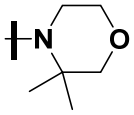
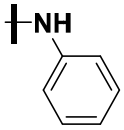
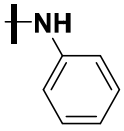
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

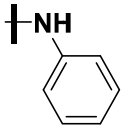
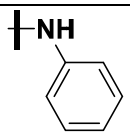
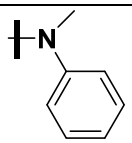
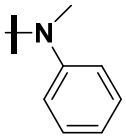
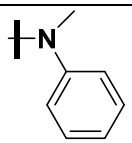
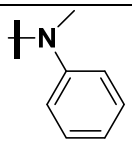
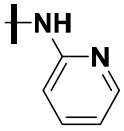
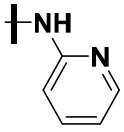
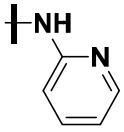
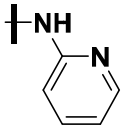
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

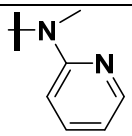
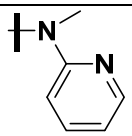
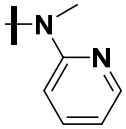
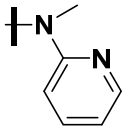
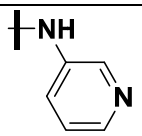
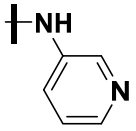
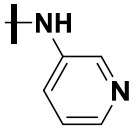
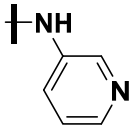
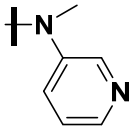
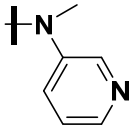
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

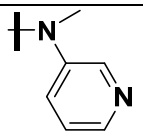
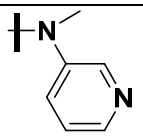
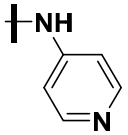
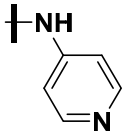
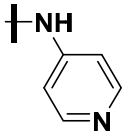
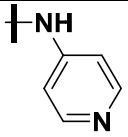
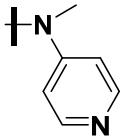
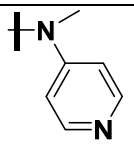
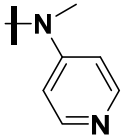
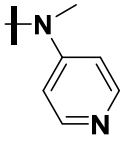
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

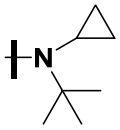
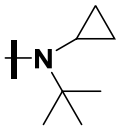
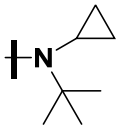
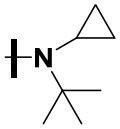
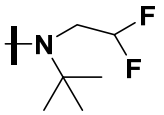
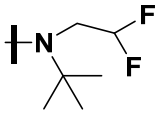
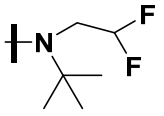
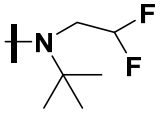
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

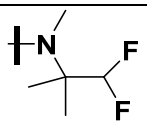
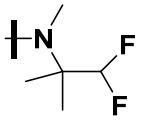
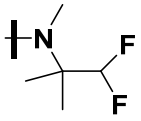
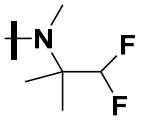
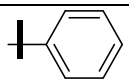
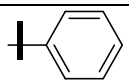
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

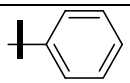
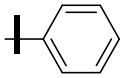
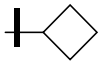
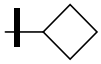
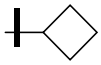
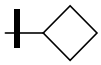
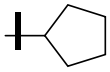
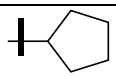
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

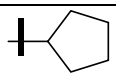
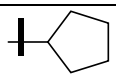
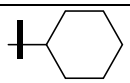
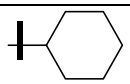
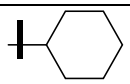
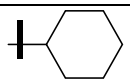
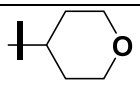
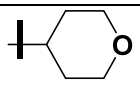
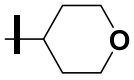
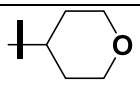
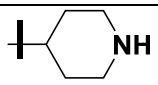
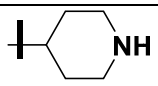
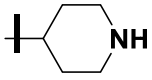
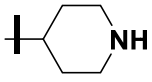
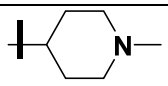
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

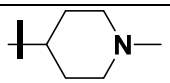
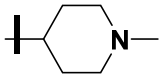
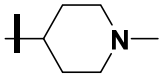
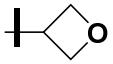
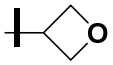
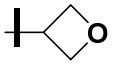
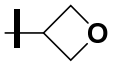
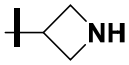
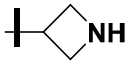
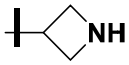
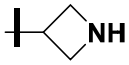
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

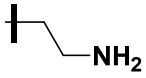
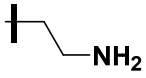
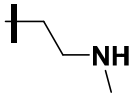
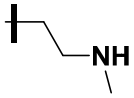
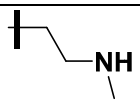
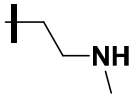
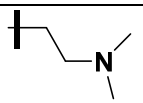
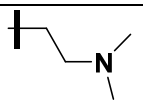
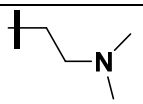
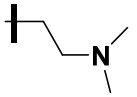
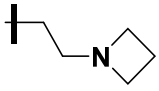
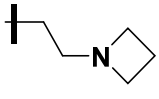
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	

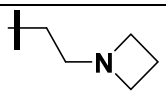
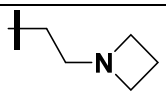
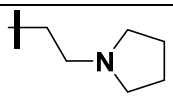
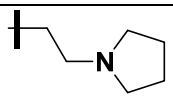
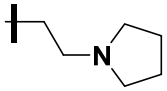
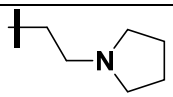
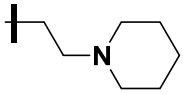
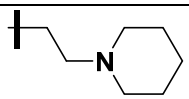
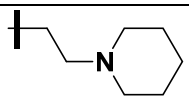
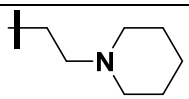
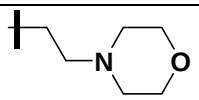
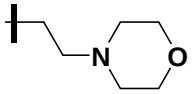
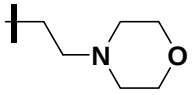
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

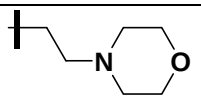
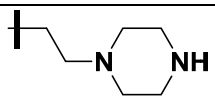
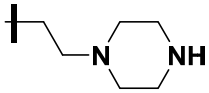
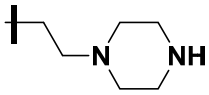
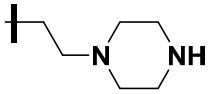
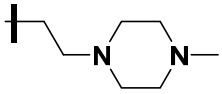
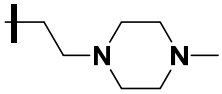
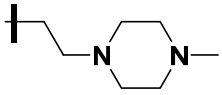
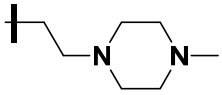
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

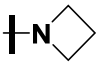
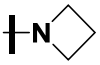
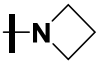
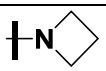
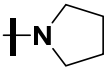
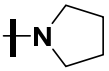
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

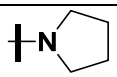
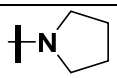
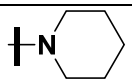
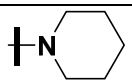
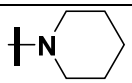
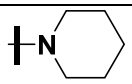
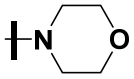
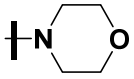
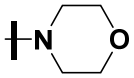
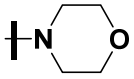
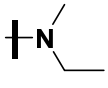
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	

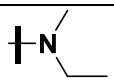
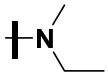
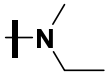
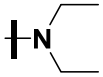
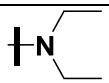
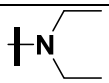
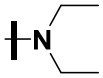
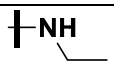
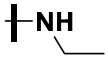
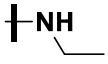
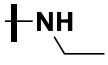
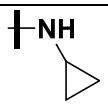
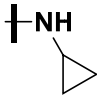
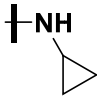
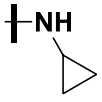
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

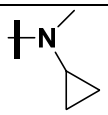
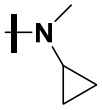
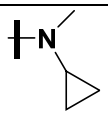
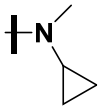
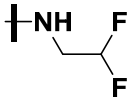
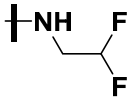
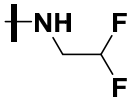
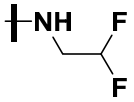
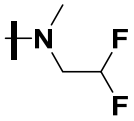
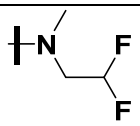
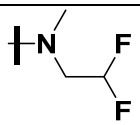
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	

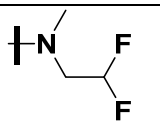
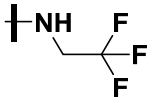
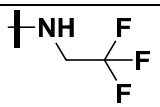
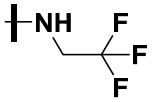
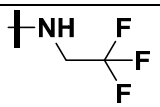
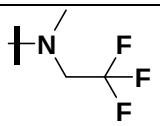
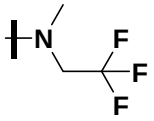
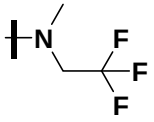
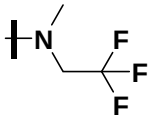
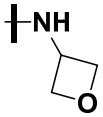
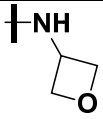
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF_2H	
OMe	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

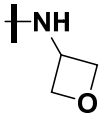
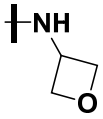
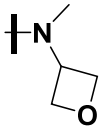
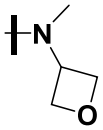
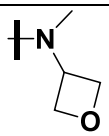
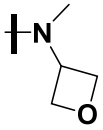
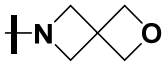
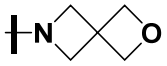
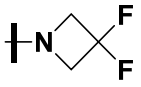
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

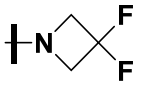
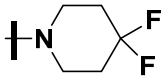
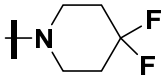
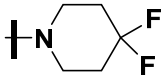
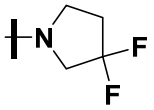
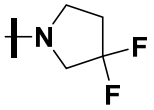
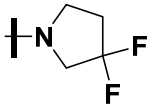
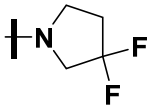
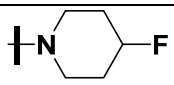
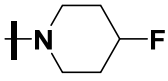
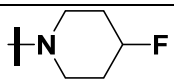
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

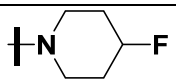
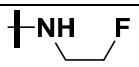
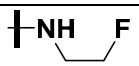
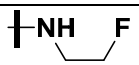
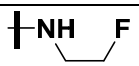
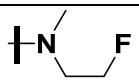
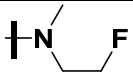
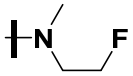
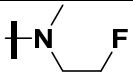
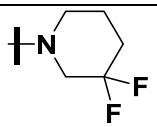
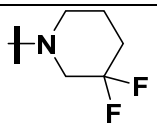
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

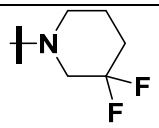
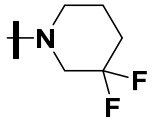
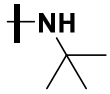
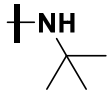
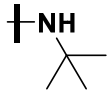
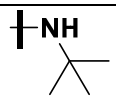
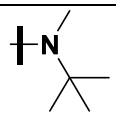
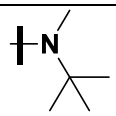
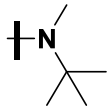
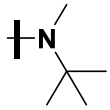
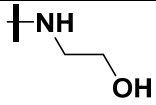
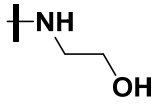
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

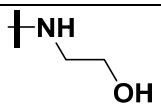
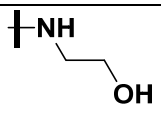
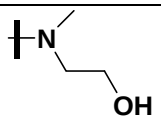
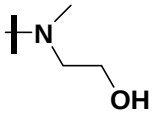
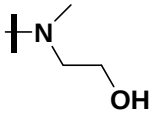
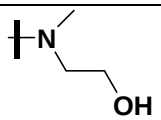
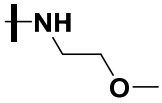
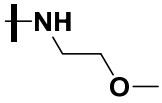
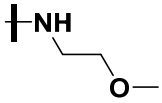
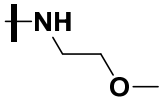
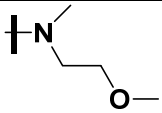
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

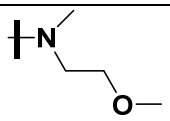
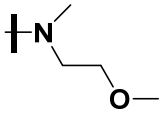
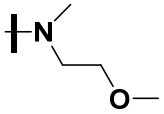
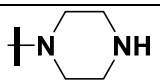
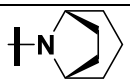
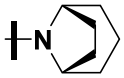
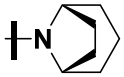
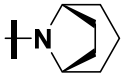
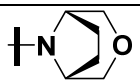
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

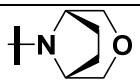
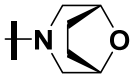
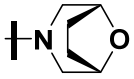
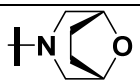
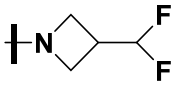
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

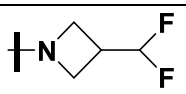
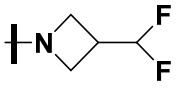
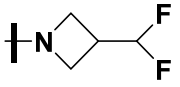
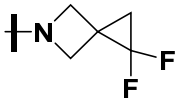
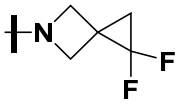
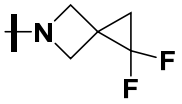
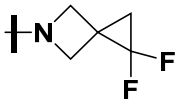
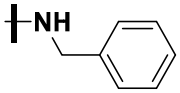
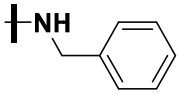
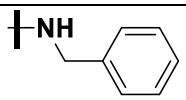
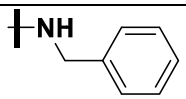
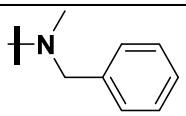
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

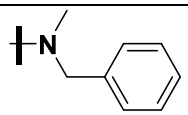
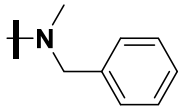
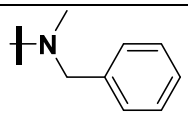
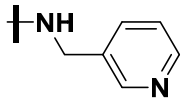
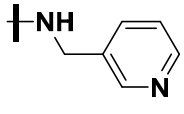
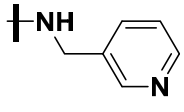
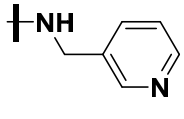
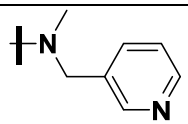
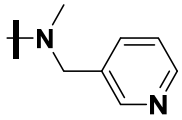
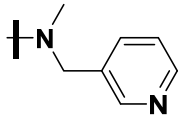
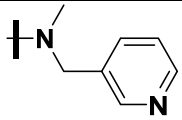
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

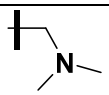
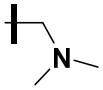
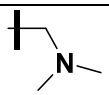
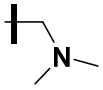
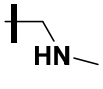
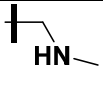
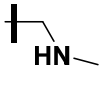
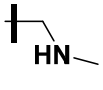
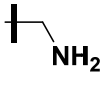
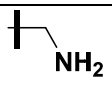
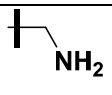
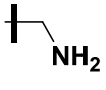
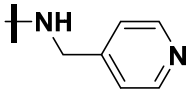
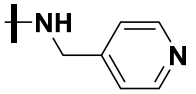
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

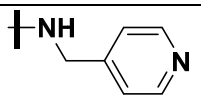
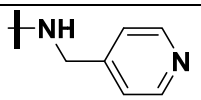
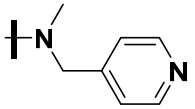
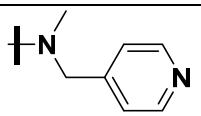
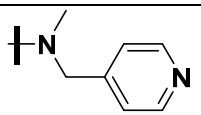
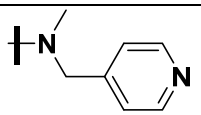
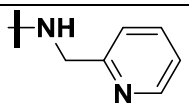
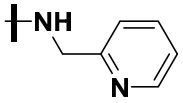
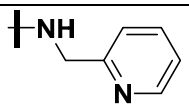
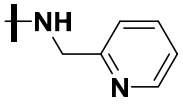
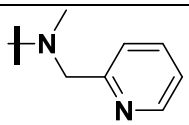
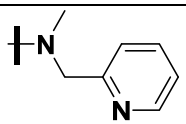
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

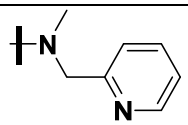
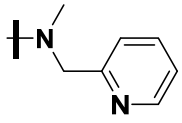
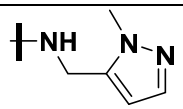
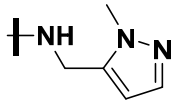
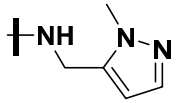
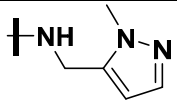
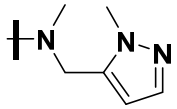
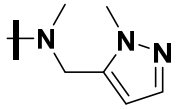
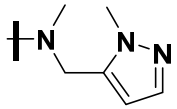
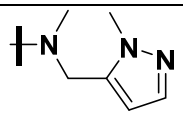
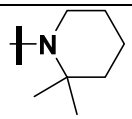
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

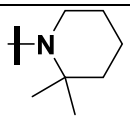
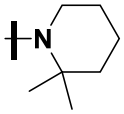
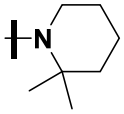
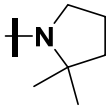
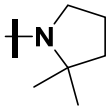
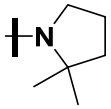
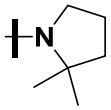
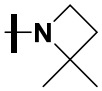
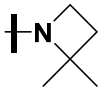
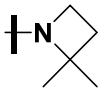
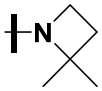
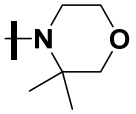
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

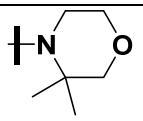
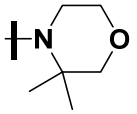
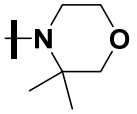
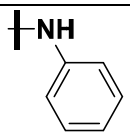
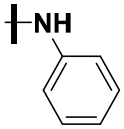
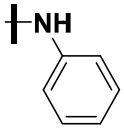
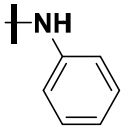
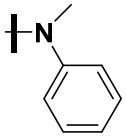
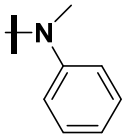
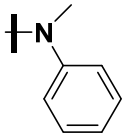
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

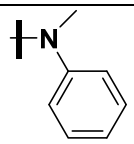
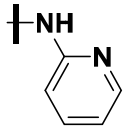
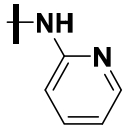
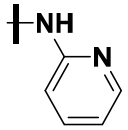
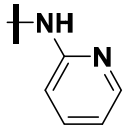
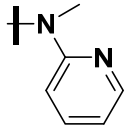
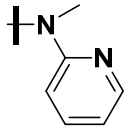
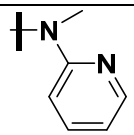
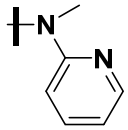
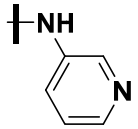
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

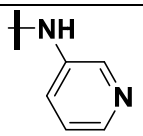
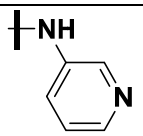
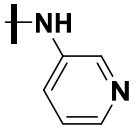
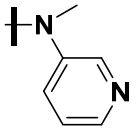
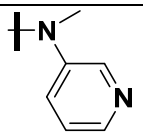
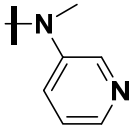
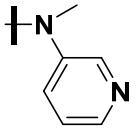
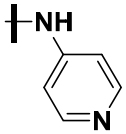
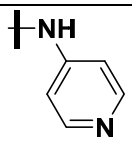
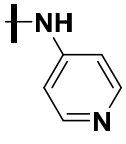
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

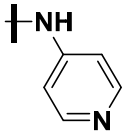
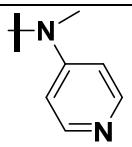
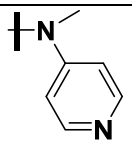
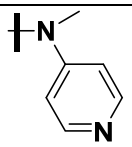
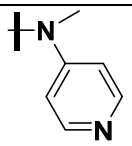
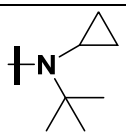
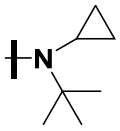
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

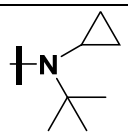
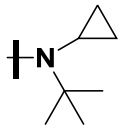
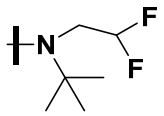
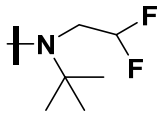
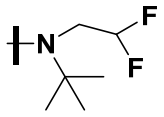
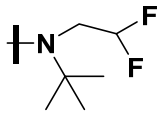
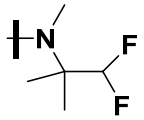
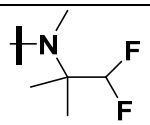
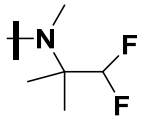
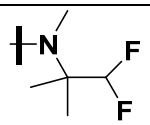
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

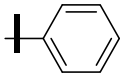
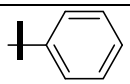
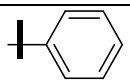
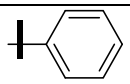
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

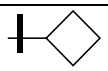
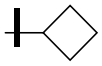
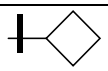
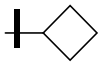
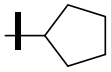
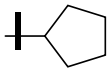
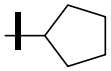
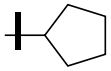
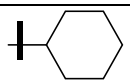
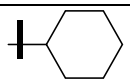
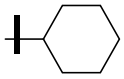
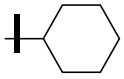
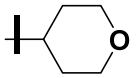
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

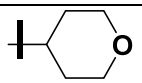
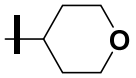
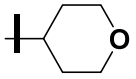
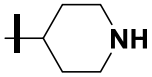
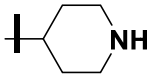
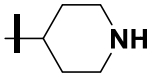
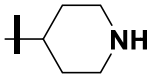
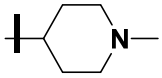
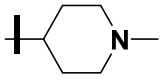
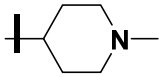
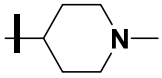
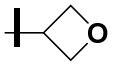
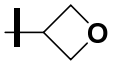
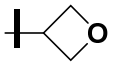
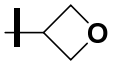
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

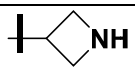
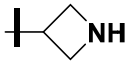
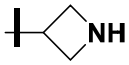
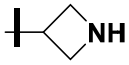
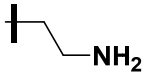
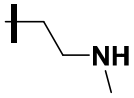
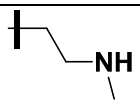
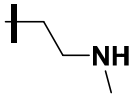
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	

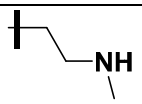
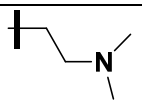
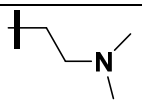
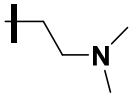
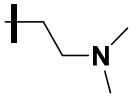
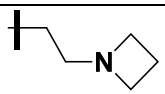
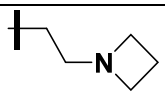
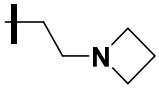
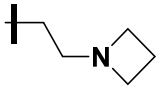
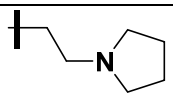
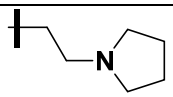
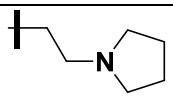
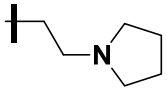
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

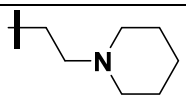
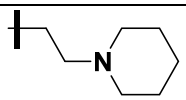
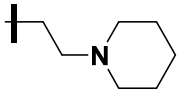
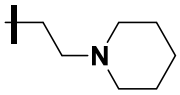
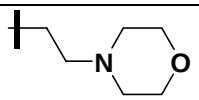
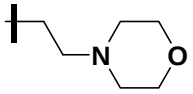
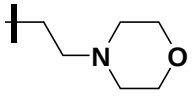
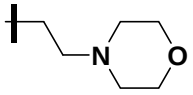
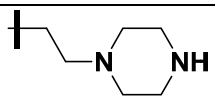
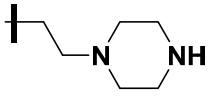
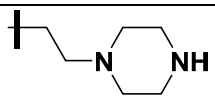
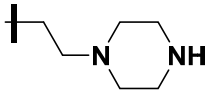
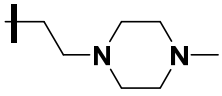
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

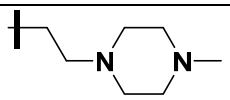
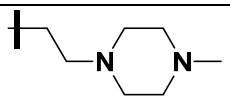
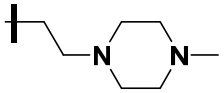
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	

H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	
H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	
H	Cl	

H	CN	
H	CF_2H	
H	CF_3	

Ejemplo 297

Proliferación celular

[0972] Se cultivaron líneas celulares tumorales humanas en los medios apropiados (DMEM y RPMI) complementado con penicilina G (100 U/mL), estreptomicina (100 µg/mL), 10% de FBS en una atmósfera humidificada de 5% de CO_2 mantenida a 37 °C. Las células que crecían exponencialmente se sembraron a 2500 células/pocillo en placas de 96 pocillos antes del tratamiento con fármaco. Al día siguiente, las células se trataron con inhibidores de DMSO (Control del vehículo) o eIF4A a la dosis apropiada durante 72 horas a 37 °C. Después del tratamiento compuesto, se evaluó la proliferación celular mediante ensayo CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las curvas de dosis-respuesta se ajustaron mediante regresión no lineal (modelo sigmoidal de respuesta a la dosis) utilizando KaleidaGraph (Synergy Software, Reading PA) y se calcularon los valores de IC50.

[0973] Los resultados de estos ensayos con células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 se exponen en la Tabla 2 a continuación. Para este fin, los valores de IC_{50} de menos de 100 nM se etiquetan como "+++", de 100 nM a 1000 nM se etiquetan como "++", y más de 1000 nM se etiquetan como "+" (NA significa "no" disponible").

Tabla 2

Ensayo de proliferación celular MDA-MB-231 (IC_{50})

Cpd. N°	**IC_{50}**	**Cpd. N°**	**IC_{50}**
1F	++	2F	++
3F	+++	4F	++
5F	++	6F	++
7F	++	8F	++
9F	+	10F	+
11F	++	12F	+
13F	+	14F	++
15F	+	16F	++
17F	++	18F	+++
19F	++	20F	+++
21F	+	22F	++
23F	+	24F	+
25F	+	26F	++
27F	++	28F	++

29F	+	30F	++
31F	+	32F	+
33Fa	++	33Fb	+
34F	+	35F	+
36F	+	37F	+
38F	+	39F	++
40Fa	NA	40Fb	++
40Fc	NA	41Fa	+
41Fb	++	41Fc	+
42F	++	43F	+
44F	+	45F	+
46F	+	47F	+
48F	+	49F	++
50F	++	51F	++
52F	++	53F	+++
54F	++	55F	++
56F	+	57F	+
58F	+	59F	+
60F	+	61F	+
62F	++	63F	+
64F	+++	65F	++
66F	+++	67F	++
68F	++	69F	++

70F	++	71F	+++
72F	++	73F	+++
74F	+++	75F	++
76F	+++	77F	+++
78F	++	79F	+
80F	+	81F	+++
82F	+	83F	+++
84F	+	85F	+
86F	+	87F	+++
88F	+++	89F	+++
90F	+++	91F	+
92F	+	93F	+
94F	+	95F	++
96F	+	97F	++
98F	++	99F	+
100F	+	101F	++
102F	++	103F	+++
104F	++	105F	+
106F	++	107F	++
108F	++	109F	++
110F	++	111F	+++
112F	++	113F	++
114F	+++	115F	++

116F	+++	117F	+
118F	++	119F	++
120F	+++	121F	++
122F	++	123F	++
124F	++	125F	+
126F	++	127F	++
128F	++	129F	+
130F	+	131F	+
132F	+	133F	+
134F	NA	135F	+++
136F	+++	137F	+++
138F	+++	139F	+++
140F	+++	141F	++
142F	+++	143F	+++
144F	+++	145F	+++
146F	+++	147F	+++
148F	+	149F	+
150F	+++	151F	+++
152F	+++	153F	++
154F	++	155F	++
156Fa	+++	156Fb	+++
156Fc	+++	157Fa	++
157Fb	++	157Fc	++

158Fa	+++	158Fb	+++
158Fc	+++	159Fa	+++
159Fb	+++	159Fc	+++
160Fa	++	160Fb	+
161F	+	162F	++
163F	++	164F	++
165F	++	166F	++
167F	++	168F	+
169F	+	170F	+++
171F	++	172F	+++
173F	+++	174F	+++
175F	+++	176F	++
177F	++	178F	+++
179F	+++	180F	+++
181F	+++	182F	+++
183F	+++	184F	+++
185F	+++	186F	+++
187F	+++	188F	+++
189F	++	190F	++
191F	++	192F	+
193F	++	194F	+
195F	++	196F	+++
197F	++	198Fa	+++

198Fb	+++	199F	+++
200F	+++	201	+++
202F	+++	203F	+++
204F	+++	205F	+++
206F	+++	207Fa	++
207Fb	++	208Fa	++
208Fb	++	209F	+++
210F	+++	211Fa	+++
211Fb	+++	212F	+++
213F	+++	214F	++
215F	+++	216F	+++
217F	+++	218F	+++
219F	+++	220F	+++
221F	+++	222F	+++
223F	NA	224F	+++
225F	+++	226F	+++
227F	+	228F	+
229F	+++	230F	+++
231F	+++	232F	+++
233F	++	234F	+
235F	+++	236F	++
237F	+++	238F	++
239F	+++	240F	++

241F	+++	242F	++
243F	++	244F	+++
245F	++	246F	++
247F	+++	248F	+++
249F	+++	250F	+
251F	+++	252F	+++
253F	+++	254F	+++
255F	++	256F	+++
257F	+++	256F	+++
257F	+++	258F	+++
259F	++	260F	+++
261F	+++	262F	+++
263F	+++	264F	+++
265F	++	266F	+++
267F	++	268F	++
269F	+++	270F	++
271F	++	272F	+++
273F	+++	274F	++
275F	+++	276F	++
277F	+++	278F	++
279F	+++	280F	++
281F	++	282F	++
283F	++	284F	++

285F	++	286F	++
287F	+	288F	+++
289F	++	290F	++
291F	++	292F	+++
293F	+++	294F	+++
295F	+++		

[0974] Las diversas realizaciones descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar realizaciones adicionales. Todas las patentes de EE. UU., publicaciones de solicitud de patente de EE. UU., solicitudes de patentes de EE.UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no de patente mencionadas en esta memoria descriptiva y/o enumeradas en la Hoja de Datos de Solicitud se incorporan aquí como referencia, en su totalidad. Los aspectos de las realizaciones se pueden modificar, si es necesario, para emplear conceptos de las diversas patentes, aplicaciones y publicaciones para proporcionar aún otras realizaciones.

[0975] Estos y otros cambios pueden realizarse en las realizaciones a la luz de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos utilizados no deben interpretarse como que limitan las reivindicaciones de las realizaciones específicas descritas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones,

sino que deben interpretarse para incluir todas las posibles realizaciones junto con el alcance completo de equivalentes para las que tales reivindicaciones tienen derecho