



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0819795-4 B1



(22) Data do Depósito: 26/11/2008

(45) Data de Concessão: 15/10/2019

(54) Título: COMPOSTOS DE INDANO FUNDIDOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS AO RECEPTOR NMDA, BEM COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 209/94; A61K 31/403; A61K 31/435; A61K 31/4365; A61K 31/538; (...).

(30) Prioridade Unionista: 28/11/2007 JP 2007-307753.

(73) Titular(es): ASTELLAS PHARMA INC.

(72) Inventor(es): SATOSHI HAYASHIBE; SHINGO YAMASAKI; NOBUYUKI SHIRAISHI; HIROAKI HOSHII; TAKAHIKO TOBE.

(86) Pedido PCT: PCT JP2008071370 de 26/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/069610 de 04/06/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/05/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS DE INDANO FUNDIDOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS AO RECEPTOR NMDA, BEM COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS A presente invenção está direcionada ao fornecimento de um composto que é útil como um antagonista de receptor NMDA. Os presentes inventores estudaram um composto tendo uma ação antagonista de receptor NMDAic, e confirmaram que o composto de indano fundido da presente invenção possui uma excelente ação antagonista de receptor NMDAic, o que completou a presente invenção. O composto de indano fundido da presente invenção possui uma excelente ação antagonista de receptor NMDAic e pode ser usado como um agente terapêutico e/ou profilático para a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, ou semelhantes.

“COMPOSTOS DE INDANO FUNDIDOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS AO RECEPTOR NMDA, BEM COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS”

Campo Técnico

[001] A presente invenção diz respeito a um produto farmacêutico, particularmente um composto de indano fundido que é útil como um antagonista de receptor NMDA.

Fundamentos da Técnica

[002] O ácido glutâmico atua como um neurotransmissor no sistema nervoso central de mamíferos e controla a atividade dos neurócitos ou a liberação de neurotransmissores por meio de um receptor de glutamato existente nas sinapses. Atualmente, um receptor de glutamato é classificado em um receptor ionotrópico e um receptor metabotrópico a partir de muitos estudos fisiológicos e farmacológicos (Hollmann M. e Heinemann S., Annu. Rev. Neurosci., 17 (1994) 31-108). Um receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) é um receptor de glutamato ionotrópico especialmente sensível ao NMDA como um agonista (Moriyoshi K., Nature, 354 (1991) 31-37; Meguro H., Nature, 357 (1992) 70-74); e possui elevada permeabilidade ao íon Ca^{2+} ion (Iino M., J. Physiol., 424 (1990) 151-165). O receptor NMDA é expresso com um padrão específico no sistema nervoso central (Ozawa S., Prog. Neurobiol., 54 (1998) 581-618).

[003] A partir de muitos estudos farmacológicos e biológicos, acredita-se que um receptor NMDA está envolvido nas atividades nervosas mais elevadas tais como memória, aprendizado, e semelhantes (Morris R. G., Nature, 319 (1986) 774-776; Tsien J. Z., Cell, 87 (1996) 1327-1338). Por outro lado, sugere-se que a inibição ou intensificação aguda ou crônica da atividade de receptor NMDA está relacionada com várias doenças do sistema nervoso, por exemplo, apoplexia isquêmica, distúrbio cerebral hemorrágico, distúrbio cerebral traumático, distúrbios

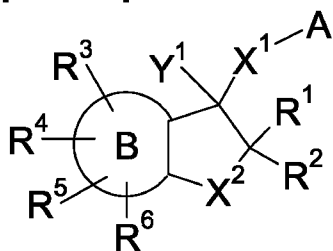
neurodegenerativos (doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose amiotrófica lateral, e semelhantes), glaucoma, encefalopatia da AIDS, dependência, esquizofrenia, depressão, obsessão, doenças relacionadas ao estresse, epilepsia, dor, e semelhantes (Beal M. F., FASEB J., 6 (1992) 3338-3344; Heresco-Levy U. e Javitt D. C., Euro. Neuropsychopharmacol., 8 (1998) 141-152; Hewitt D. J., Clin. J. Pain, 16 (2000) S73-79). Consequentemente pensa-se que as drogas capazes de controlar a atividade de um receptor NMDA seriam extremamente úteis em aplicações clínicas.

[004] Como drogas capazes de controlar a atividade de um receptor NMDA, um grande número de antagonistas de receptores NMDAs não competitivos são relatados, mas muitos deles não têm sido usados em aplicações clínicas devido a seus efeitos colaterais com base nos efeitos antagonizantes de receptor NMDA dos mesmos, por exemplo, aberrações mentais, tais como alucinações e confusão, vertigem e semelhantes. Tentou-se aplicar alguns dos antagonistas de receptores NMDAs convencionais, por exemplo, cetamina e dextrometorfano, contra dor ou semelhante em aplicações clínicas (Fisher K., J. Pain Symptom Manage., 20 (2000) 358-373). No entanto, sua margem de segurança nos tratamentos é reduzida e seu uso clínico é limitado (Eide P. K., Pain, 58 (1994) 347-354). Além disso, a memantina é conhecida como um antagonista de receptor NMDA não competitivo que possui comparativamente poucos efeitos colaterais (Parsons C. G., Neuropharmacol., 38 (1999) 735-767); e recentemente, foi relatado que a mesma é eficaz para a doença de Alzheimer (Reisberg B., N. Engl. J. Med., 348 (2003) 1333-1341). No entanto, a margem de segurança da memantina como um medicamento ainda não é satisfatória e o desenvolvimento de um antagonista de receptor NMDA tendo uma margem de segurança mais ampla é desejado (Ditzler K., Arzneimittelforschung, 41 (1991) 773-780; Maier C., Pain, 103 (2003) 277-283; Riederer P., Lancet, 338 (1991) 1022-1023). Espera-se que a criação de um

antagonista de receptor NMDA superiou em termos de uma margem de segurança mais ampla possa trazer novas utilidades clínicas do antagonista de receptor NMDA.

[005] Sabe-se que um derivado de amina cíclica representado pela fórmula seguinte possui uma ação antagonista de receptor NMDAic e é útil para tratar e prevenir a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, ou dor (Documento de patente 1). No entanto, este documento não divulga nem sugere o composto de indano fundido de acordo com a presente invenção.

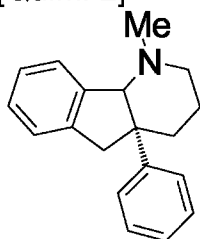
[Quim. 1]



(Para os símbolos na fórmula, refira-se a esse documento).

[006] Além disso, sabe-se que um composto representado pela seguinte fórmula possui atividades anticâncer (Documento de patente 2). No entanto, não existe divulgação nem sugestão desta ação antagonista de receptor NMDAic, nem de sua utilidade para tratar a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor ou semelhante de acordo com a presente invenção.

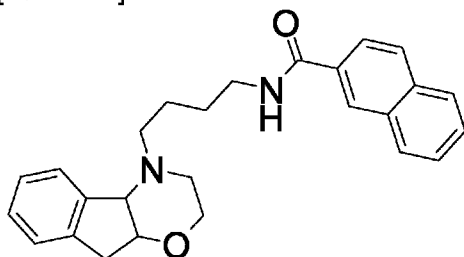
[Quim. 2]



[007] Adicionalmente, é sugerido que um composto representado pela seguinte fórmula é um ligante para um receptor de dopamina D3 e refere-se a

doenças relacionadas com o sistema nervoso central (Documento não patente 1). Entretanto, este documento não divulga nem sugere o composto de indano fundido de acordo com a presente invenção.

[Quim. 3]

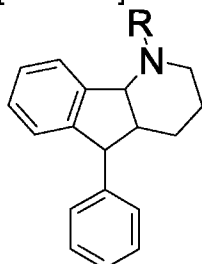


[008] Além disso, um composto indeno[1,2-b]piridino no qual um grupo fenil é substituído na posição-9b é conhecido como um ligante para receptores de NK-1 e dopamina (Documento não patente 2 e Documento não patente 3). No entanto, este documento não divulga nem sugere o composto de indano fundido de acordo com a presente invenção.

[009] Em adição, um composto indeno [1,2-b] piridino no qual um grupo fenil é substituído na posição-5 é conhecido (Documento não patente 4). No entanto, este documento não divulga nem sugere o composto de indano fundido de acordo com a presente invenção.

[010] Também foi sugerido que um compospara representar ado pela seguinte fórmula possui uma ação inibidora de absorção de catecolamina e pode ser usado como um antidepressivo ou uma droga anti-doença de Parkinson (Documento não patente 5). No entanto, este documento não divulga nem sugere o composto de indano fundido de acordo com a presente invenção.

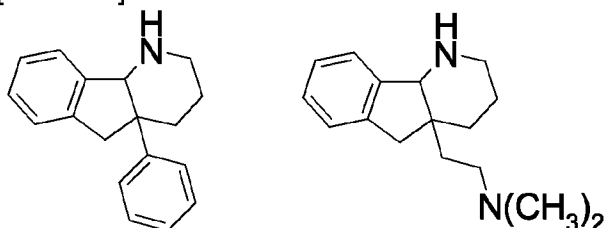
[Quim. 4]



(Na fórmula, R representa -H ou metil).

[011] Além disso, os dois compostos abaixo são conhecidos na base de dados com os números de registro CAS 1220-39-9 e 97555-62-9,

[Quim. 5]



[Documento de patente 1] Panfleto de publicação internacional de patente WO 2006/033318

[Documento de patente 2] Panfleto de publicação internacional de patente WO 2006/094602

[Documento não patente 1] ChemBioChem, 2004, Vol. 5, No. 4, pp. 508-518

[Documento não patente 2] Tetrahedron, 2002, Vol. 58, No. 21, pp. 4225-4236

[Documento não patente 3] Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, No. 29, pp. 4919-4922

[Documento não patente 4] Journal of Computational Chemistry, 1993, Vol. 14, No. 8, pp. 934-943

[Documento não patente 5] Quantitative Estrutura-Activity Relationships, 1991, Vol. 10, No. 2, pp. 118-125

Divulgação da Invenção

Problema a ser Solucionado pela Invenção

[012] Um produto farmacêutico tendo uma ação antagonista de receptor NMDAic, em particular, um composto que é útil como um agente terapêutico e/ou profilático para a doença de Alzheimer, demência vascular cerebral, doença de Parkinson, isquêmica apoplexia, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaqueca, esquizofrenia, transtorno de

ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhante, é fornecido.

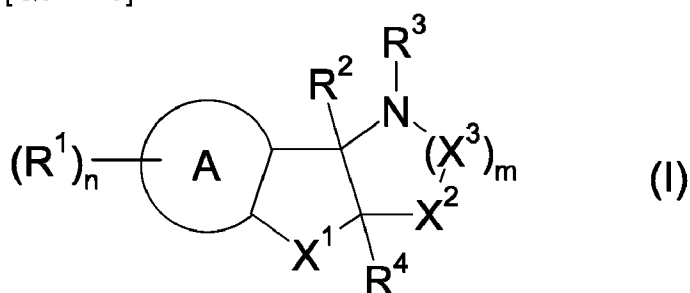
Meios para Solucionar o Problema

[013]Os presentes inventores estudaram um composto tendo uma ação antagonista de receptor NMDAic, e verificaram que o composto de indano fundido da presente invenção possui uma ação antagonista de receptor NMDAic e, desse modo, concluíram a presente invenção.

[014]Ou seja, o seguinte é fornecido pela presente invenção.

(1) Um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

[Quim. 6]



(em que,

O anel A representa um anel de benzeno ou um anel de tiofeno,

R¹ representa alquil C₁₋₆ que pode ser substituído com um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste de -OH, alquil C₁₋₆-O-, amino que pode ser substituído com um ou dois alquil C₁₋₆, e oxo; alquil C₁₋₆-O-; halogênio; ciano; ou amina cíclica,

n representa um inteiro de 0 a 4 no caso onde o anel A representa um anel de benzeno, e representama um inteiro de 0 a 2 no caso onde o anel A representa um anel de tiofeno,

R² representa -H ou alquil C₁₋₆,

R³ representa alquil C₁₋₆ que pode ser substituído com fenil, cicloalquil, ou -H,

R^4 representa alquil C_{1-6} que pode ser substituído com um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste de -OH, alquil C_{1-6} -O-, amino que pode ser substituído com um ou dois alquil C_{1-6} , oxo, e amina cíclica; cicloalquil; aril; ou -OH,

X^1 representa $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, -O-, -S-, ou $-CH(R^0)-$,

X^2 representa $-C(R^A)(R^B)-$ ou -O-,

X^3 representa $-C(R^C)(R^D)-$,

m representa um inteiro de 1 a 3 ,

R^0 representa -H, ou R^0 é combinado com R^4 para representar alquilenos C_{3-5} , e,

R^A , R^B , R^C , e R^D são os mesmos ou diferentes uns dos outros e representam -H ou alquil C_{1-6} ,

em que, no caso onde m representa 2 ou 3, cada um de R^C e R^D pode ser o mesmo ou diferente um do outro,

contanto que 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, e 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetiletanoamina são excluídos.

(O mesmo aplica-se a seguir.)

(2) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), em que o anel A é um anel de benzeno.

(3) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), em que o anel A é um anel de tiofeno.

(4) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo descrito em qualquer de (2) ou (3), em que X^1 é $-CH_2-$, X^2 é $-CH_2-$, X^3 é $-CH_2-$, e m é 2,

(5) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (4), em que R^4 é alquil C_{1-6} que pode ser substituído com um ou mais grupos

selecionados a partir do grupo que consiste de -OH, alquil C₁₋₆-O-, amino que pode ser substituído com um ou dois alquil C₁₋₆, oxo e amina cíclica.

(6) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (5), em que R⁴ é metil, etil, isopropil, metoximetil, ou etoximetil.

(7) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (6), em que R³ é -H, metil, ou etil.

(8) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (7), em que R² é -H ou metil.

(9) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (8), em que n é 0,

(10) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), que é (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bSR)-4a-isopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-8-metóxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-(etoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (3bRS,7aRS)-2,7a-dimetil-4,5,6,7,7a,8-hexahidro-3bH-tieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-(metoximetil)-9b-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,10bSR)-4a-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenczo[h]quinolino, (5aRS,10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepino, [(4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-8-il]metanol, (4aRS,9bRS)-4a-metil-

1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(11) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), que é (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(12) Uma composição farmacêutica que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1) e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

(13) Uma composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, ou vício em drogas, que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), ou 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

(14) A composição farmacêutica de (13), que é uma composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença

de Parkinson, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, ou enxaquecas.

(15) Uso do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), ou 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de uma composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, ou vício em drogas.

(16) O uso de (15), em que a composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, ou vício em drogas é uma composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, ou enxaquecas.

(17) Um método para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, ou vício em drogas, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de (1), ou 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(18) O método para tratar de (17), que é um método para tratar doença de

Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, ou enxaquecas.

[015]Adicionalmente, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes, que contém o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Além disso, esta composição farmacêutica inclui um agente terapêutico para a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes, que contém o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[016]Além disso, a presente invenção diz respeito ao uso do composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um agente terapêutico para a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes, e um método para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes, compreendendo administrar a um paciente uma quantidade eficaz do composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Efeitos da Invenção

[017]O composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (que pode ser a seguir referido como “o composto de acordo com a presente invenção” em alguns casos) possui uma ação antagonista de receptor NMDA_{1c} e, desse modo, pode ser usado como um agente terapêutico e/ou profilático para a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de

hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes.

Melhor Modo para Realização da Invenção

[018]A seguir, a presente invenção será descrita em maiores detalhes.

[019]Na presente especificação, o “alquil C₁₋₆” se refere a um alquil ramificado ou linear tendo de 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil, e semelhantes. Em uma outra modalidade, o mesmo é alquil C₁₋₃, em uma modalidade adicional, metil ou etil, e em uma modalidade também adicional, metil.

[020]O “alquilenos C₃₋₅” se refere a um alquilenos ramificado ou linear tendo de 3 a 5 átomos de carbono, por exemplo, trimetilenos, tetrametilenos, pentametilenos, 1-metilpropilenos, 2-metilpropilenos, 1-metilbutilenos, 2-metilbutilenos, 1,1-dimetilpropilenos, 1,2-dimetilpropilenos, 1,3-dimetilpropilenos, 1-etilpropilenos, e semelhantes. Em uma outra modalidade, o mesmo é trimetilenos, tetrametilenos ou pentametilenos, e em uma modalidade adicional, tetrametilenos.

[021]O “cicloalquil” se refere a um grupo do anel de hidrocarboneto saturado de C₃₋₈, por exemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, e semelhantes. Em uma outra modalidade, o mesmo é cicloalquil C₅₋₇, em uma modalidade adicional, ciclohexil.

[022]O “aril” é um grupo do anel de hidrocarboneto aromático de C₆₋₁₄ de mono- a tricíclico, por exemplo, fenil, naftil, e semelhantes. Em uma outra modalidade, o mesmo é fenil.

[023]O “halogênio” significa -F, -Cl, -Br, ou -I.

[024]A “amina cíclica” é um grupo monovalente tendo pelo menos um nitrogênio como um átomo constituinte do anel, em que o nitrogênio possui um braço de ligação, ou um grupo monovalente de amina cíclica com 3- a 10 membros, que

pode ter adicionalmente pelo menos um átomo constituinte do anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, por exemplo, 1-azetidínil, 1-pirrolidínil, 1-piperidínil, 1-azepanil, morfolino, tiomorfolino, 1-piperazinil, ou semelhantes. Em uma outra modalidade, o mesmo é 1-pirrolidínil ou 1-piperidínil.

[025]Na presente especificação, o termo "que pode ser substituído" representa não substituído ou tendo de 1 a 5 substituintes. Além disso, se o mesmo possui uma pluralidade de substituinte, os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes uns dos outros.

[026]Certas modalidades considerando o composto de acordo com a presente invenção serão descritas abaixo.

(1) O composto no qual o anel A é a um anel de benzeno. Ou em uma outra modalidade, o composto no qual o anel A é a anel de tiofeno.

(2) O composto no qual n é 0. Ou em uma outra modalidade, o composto no qual n é 1, e R¹ é alquil C₁₋₆ ou alquil-C₁₋₆-O.

(3) O composto no qual R² é -H ou metil. Ou em uma outra modalidade, o composto no qual R² é -H. Ou em uma modalidade adicional, o composto no qual R² é metil.

(4) O composto no qual R³ é -H, metil, ou etil. Ou em uma outra modalidade, o composto no qual R³ é -H ou metil. Ou em uma modalidade adicional, o composto no qual R³ é -H. Ou em uma modalidade também adicional, o composto no qual R³ é metil.

(5) O composto no qual R⁴ é alquil C₁₋₆ que pode ser substituído com alquil-C₁₋₆-O. Ou em uma outra modalidade, o composto no qual R⁴ é alquil C₁₋₃ que pode ser substituído com alquil -C₁₋₂-O. Ou em uma modalidade adicional, o composto no qual R⁴ é metil. Ou em uma modalidade também adicional, o composto no qual R⁴ é etil. Ou ainda em uma modalidade adicional, o composto no qual R⁴ é isopropil. Ou também ainda em uma modalidade adicional, o composto no qual R⁴ é metoximetil

ou etoximetil.

(6) O composto no qual X^1 é $-\text{CH}_2-$.

(7) O composto no qual X^2 é $-\text{C}(\text{R}^A)(\text{R}^B)-$, e R^A e R^B são ambos $-\text{H}$.

(8) O composto no qual X^3 é $-\text{C}(\text{R}^C)(\text{R}^D)-$, e R^C e R^D são ambos $-\text{H}$, e m é 2,

(9) O composto que é uma combinação de pelo menos dois grupos como descrito em (1) a (8) acima.

[027]Exemplos específicos do composto incluídos na presente invenção incluem os seguintes compostos:

(4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino,
 (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino,
 (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-
 4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-metil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bSR)-4a-isopropil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-
 hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-8-metóxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
 1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-(etoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 indeno[1,2-b]piridino, (3bRS,7aRS)-2,7a-dimetil-4,5,6,7,7a,8-hexahidro-3bH-
 tieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-(metoximetil)-9b-metil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,10bSR)-4a-metil-
 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenczo[h]quinolino, (5aRS,10bSR)-5a-metil-
 1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepino,[(4aRS,9bRS)-4a-etil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-8-il]metanol, (4aRS,9bRS)-4a-metil-
 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, e (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, e sais farmaceuticamente

aceitáveis desses compostos.

[028]O composto de acordo com a presente invenção pode, em alguns casos, existir em tautômeros ou isômeros geométricos, dependendo dos tipos de substituintes. Na presente especificação, o composto de acordo com a presente invenção pode ser descrito em apenas uma forma isomérica, mas a presente invenção inclui outros isômeros, formas isoladas de isômeros, ou uma mistura dos mesmos.

[029]Além disso, o composto de acordo com a presente invenção pode ter átomos de carbono assimétricos ou assimetrias em alguns casos, e correspondentemente, podem existir nas formas isoladas de isômeros óticos. A presente invenção inclui a forma isolada do isômero ótico do composto de acordo com a presente invenção ou uma mistura dos mesmos.

[030]Ademais, nas expressões estereoquímicas de uma estrutura química, o composto designado como um composto racêmico inclui, além do composto racêmico em si, formas isoladas de cada isômero ótico. Por exemplo, se o mesmo é designado como (4aRS,9bRS), além do racêmico tendo uma configuração relativa de (4aRS,9bRS), cada um dos produtos óticos ativos, uma forma-(4aR,9bR) e uma forma-(4aS,9bS), e uma mistura dos mesmos é incluída.

[031]Adicionalmente, as pró-drogas farmacologicamente aceitáveis do composto de acordo com a presente invenção são também incluídas na presente invenção. A pró-droga farmacologicamente aceitável se refere a um composto tendo um grupo que pode ser convertido em um grupo amino, um grupo hidroxila, um grupo carboxila, ou semelhantes, pela solvólise ou mediante uma condição fisiológica. Exemplos de grupos para a formação de uma pró-droga incluem aqueles descritos em Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) ou "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

[032]Além disso, o composto de acordo com a presente invenção pode

formar um sal de adição de ácido ou um sal com uma base, dependendo dos tipos de substituintes, e estes sais são incluídos na presente invenção, na medida em que eles são sais farmaceuticamente aceitáveis. Especificamente, exemplos dos mesmos incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos, tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes, e com ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoil tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido aspártico, ácido glutâmico, e semelhantes, e com bases inorgânicos, como sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio, e semelhantes, e sais com bases orgânicas, tais como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina e semelhantes, sais com vários aminoácidos, sais de amônio, e outros.

[033]Adicionalmente, a presente invenção também inclui vários hidratos ou solvatos, e polimorfismo do composto de acordo com a presente invenção e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Ademais, a presente invenção também inclui os compostos marcados com vários isótopos radioativos ou isótopos não radioativos.

(Processos de Produção)

[034]O composto de acordo com a presente invenção e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser preparado pela aplicação de vários métodos sintéticos conhecidos, usando as características com base em seus esqueletos básicos ou nos tipos de substituintes. Nesse momento, dependendo dos tipos de grupos funcionais, o mesmo é em alguns casos eficaz do ponto de vista das técnicas de preparação para substituir o grupo funcional com um grupo de proteção apropriado (um grupo que é capaz de ser facilmente convertido no grupo funcional),

durante as etapas a partir dos materiais de partida aos intermediários. Exemplos de grupo de proteção incluem os grupos protetores conforme descrito em "Protective groups in Organic Synthesis (3rd edition, 1999)", editado por Greene e Wuts, e semelhantes, que pode ser apropriadamente selecionado e usado dependendo das condições reacionais. Nestes métodos, um composto desejado pode ser obtido pela introdução do grupo de proteção para realizar a reação, e então, se desejado, remoção do grupo de proteção.

[035] Além do mais, um outro composto de acordo com a presente invenção também pode ser preparado ainda pela realização de um método bem conhecido por uma pessoa com habilidade na arte, tais como N-alquilação comum, redução, oxidação, hidrólise, e semelhantes para o composto de acordo com a presente invenção. Por exemplo, um outro composto de acordo com a presente invenção também pode ser preparado pela realização de uma reação que pode ser empregada para a introdução de um grupo representado por $-R^3$ diferente de $-H$ em nitrogênio por uma pessoa versada na técnica, tais como reações de N-alquilação comuns, reações de aminação redutiva, e semelhantes, para o composto (1c) ou (1e) obtido no primeiro processo de produção, o composto (2d) obtido no segundo processo de produção, o composto (3c) obtido no terceiro processo de produção, ou o composto (4d) obtido no quarto processo de produção. Além disso, a introdução de um grupo representado por $-R^3$ diferente de $-H$ em nitrogênio pode ser conduzida em uma etapa durante a preparação de intermediários, ou especificamente, por exemplo, a introdução também pode ser conduzida em uma etapa do composto (3b) ou do composto (4c).

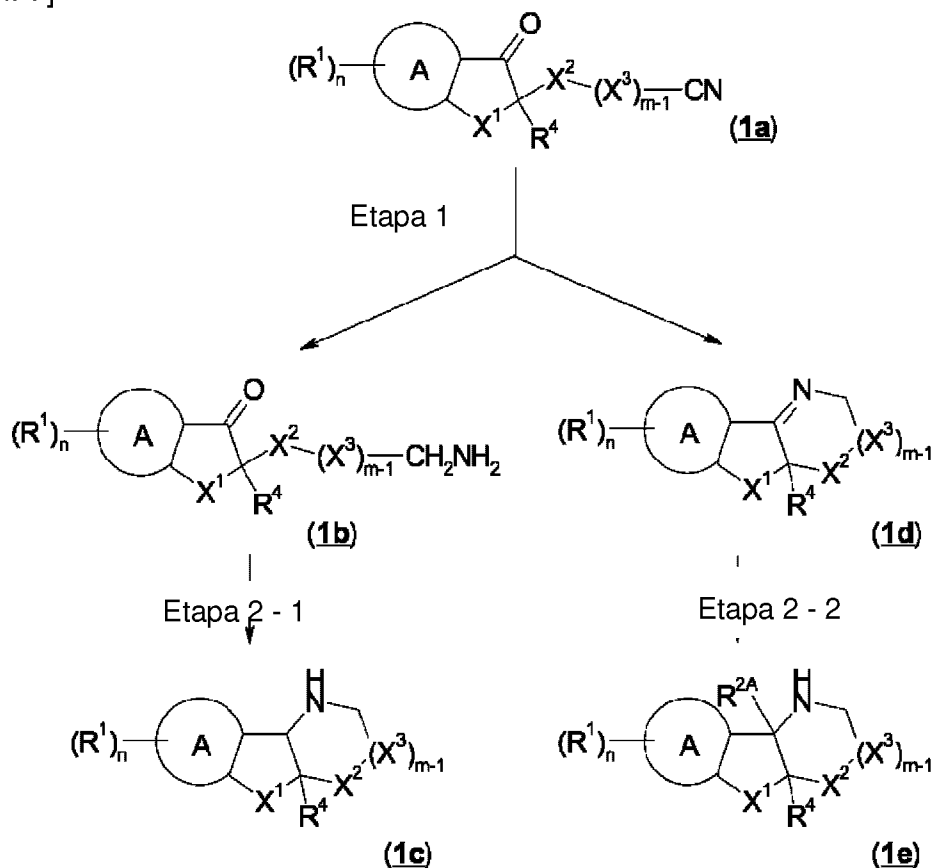
[036] Adicionalmente, a pró-droga do composto de acordo com a presente invenção pode ser preparada pela introdução de um grupo específico durante as etapas a partir dos materiais de partida aos intermediários, da mesma maneira que para os grupos de proteção acima, ou pela realização da reação usando o composto

obtido de acordo com a presente invenção. A reação pode ser realizada pela aplicação de um método conhecido por uma pessoa versada na técnica, tal como N-alquilação geral, esterificação, amidação, desidratação, e semelhantes.

[037]A seguir, os típicos processos de produção do composto de acordo com a presente invenção serão descritos. Cada um dos processos de produção pode também ser realizado com referência aos documentos apensos aqui. Além disso, o processo de produção da presente invenção não é limitado aos exemplos como mostrados abaixo. Em adição, o composto de acordo com a presente invenção tendo um esqueleto não incluído nos processos de produção típicos pode ser preparado com base na descrição dos Exemplos Preparativos e Exemplos conforme descritos posteriormente, ou usando um método de acordo com a descrição, ou por um método modificado dos mesmos.

(Primeiro Processo de Produção)

[Quim. 7]



(Os símbolos na fórmula representam os significados conforme descrito acima e R^{2A} representa alquil C_{1-6} . O mesmo aplica-se a seguir.)

[038]O presente processo de produção é um método para a preparação de um composto (1c) ou de um composto (1e) pela redução de um composto (1a) e realizando uma aminação redutiva ou reação de adição de alquil para o composto (1b) ou composto (1d) obtido, respectivamente.

(Etapa 1)

[039]A presente etapa é uma etapa para submeter o composto (1a) a uma reação de redução, e qualquer um ou os dois tipos de produtos, ou seja, o composto (1b) e o composto (1d) podem ser obtidos em alguns casos. Como um exemplo típico de reação de redução da presente etapa, a reação de redução por hidrogenação com um catalisador de Niquel Raney pode ser exemplificada.

[040]A presente reação de redução é geralmente realizada pela agitação por 1 hora a 120 horas em um solvente inerte à reação entre 0°C mediante aquecimento, e preferencialmente a 0°C até a temperatura ambiente, na presença de níquel Raney. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem álcoois, como metanol, etanol, propanol-2, semelhantes; água; solventes polares apróticos, tais como N, N-dimetil formamida, N, N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, e semelhantes; e um solvente misturado do mesmo. A reação é realizada em uma atmosfera de hidrogênio de 1 atm a 5 atm.

(Etapa 2-1)

[041] A presente etapa é uma etapa para preparar o composto da invenção de acordo com a presente invenção no qual R^2 é -H pela ciclização do composto (1b) obtido na etapa 1, por uma reação de aminação redutiva.

[042] A reação de aminação redutiva é geralmente realizada pela agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação a -45°C em aquecimento sob

refluxo, preferencialmente em 0°C a temperatura ambiente, na presença de um agente de redução. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem álcoois, éteres, tais como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetóxi etano, diglima, e semelhantes; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, dicloroetano, e semelhantes, ou ácido acético; e uma mistura dos mesmos. Exemplos de agente de redução incluem cianoborohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio, borohidreto de sódio, e semelhantes. É preferível, em alguns casos, realizar a reação na presença de um agente de desidratação, tais como peneiras moleculares, e semelhantes ou um ácido, tal como ácido acético, ácido hidrolórico, um complexo de isopropóxido de titânio (IV), e semelhantes. Dependendo da reação, o composto pode ser isolado como uma imina intermediária, ou seja, como o composto (1d), em alguns casos, e o composto (1d) pode ser diretamente obtido na etapa 1, em alguns casos. Nesse caso, um produto de imina pode ser reduzido por um agente de redução, tal como borohidreto de sódio, hidreto de lítio e alumínio e semelhantes para se obter um composto desejado (1c). Além disso, ao invés do tratamento com um agente de redução, a redução de acordo com a etapa 1 do primeiro processo de produção, ou uma reação de redução usando carbono suportado em paládio em vez de níquel Raney, pode ser empregada em um solvente, tal como álcool, acetato de etila, e semelhantes na ausência ou presença de um ácido, tal como ácido acético, ácido hidrolórico, e semelhantes.

(Etapa 2-2)

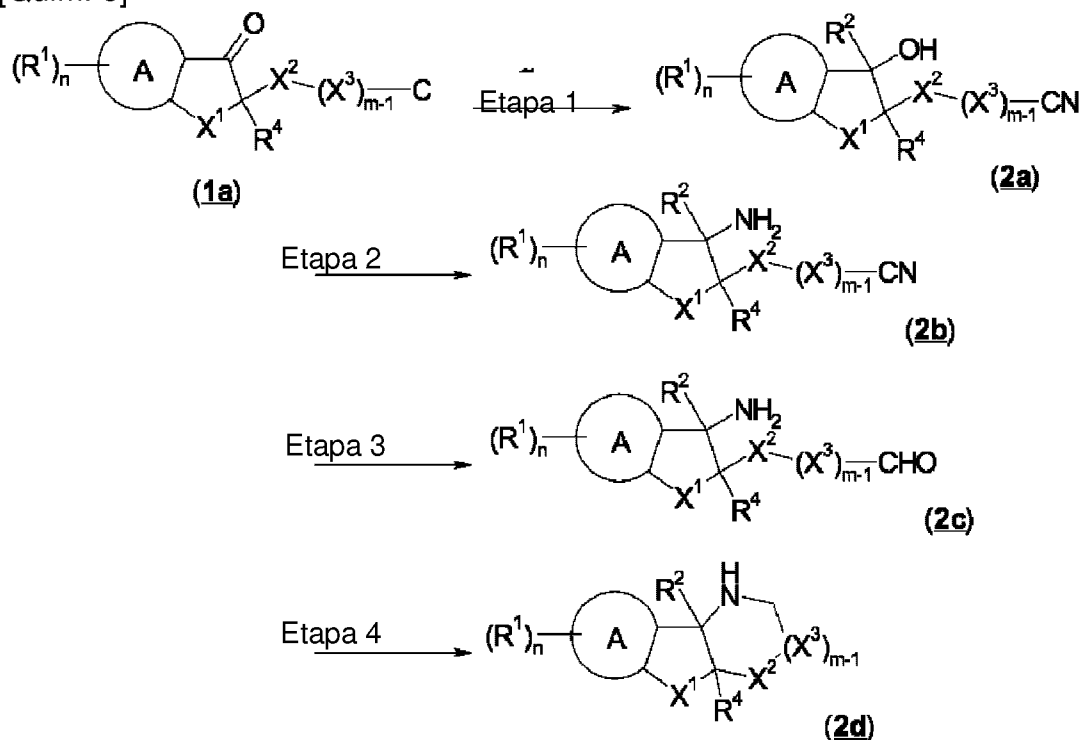
[044] A presente etapa é uma etapa para preparar o composto de acordo com a presente invenção na qual R² é alquil C₁₋₆ submetendo o composto (1d) obtido como um intermediário da etapa 1 ou da etapa 2-1 a uma reação de adição de alquil.

[045] A reação de adição de alquil é realizada permitindo que um aditivo de

alquil passe por uma reação e geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação a partir de -78°C à temperatura ambiente, preferencialmente a partir de -50°C a 0°C , e se necessário, na presença de um ácido de Lewis. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem éteres; hidrocarbonetos saturados, tais como hexano, pentano, heptano, e semelhantes; hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, tolueno, xileno, e semelhantes; e uma mistura dos mesmos. Exemplos de agentes de alquilação incluem reagentes de alquil lítio, tais como metil lítio, butil lítio, e semelhantes; reagentes de Grignard, tais como o brometo de metil magnésio, cloreto de etil magnésio, e semelhantes, e exemplos de ácidos de Lewis incluem um complexo de trifluoreto de boro e éter dietílico, cloreto de cério, brometo de magnésio, e semelhantes.

(Segundo Processo de produção)

[Quim. 8]



(Os símbolos na fórmula representam os significados como descrito acima.

O mesmo aplica-se a seguir.)

[046]O presente processo de produção é um método para preparar um composto (2d) pela realização de uma reação de redução ou reação de adição de alquil de cetona para o composto (1a), conversão do grupo hidroxila do composto (2a) obtido em um grupo amino, redução do grupo ciano do composto (2b) obtido, e realização de uma reação de aminação redutiva para o composto (2c) obtido.

(Etapa 1)

[047]A presente etapa é a etapa para realização de uma reação de redução ou reação de adição de alquil para o composto (1a).

[048]A reação de redução é realizada permitindo que um agente de redução passe por uma reação e geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte a reação a partir de -78°C, mediante aquecimento, preferencialmente a partir de 0°C em temperatura ambiente. Exemplos de solventes a serem usados aqui incluem álcoois; éteres; hidrocarbonetos aromáticos; e um solvente misturado dos mesmos. Exemplos de agentes de redução incluem borohidreto de sódio, borohidreto de lítio, hidreto de alumínio e lítio, e semelhantes.

[049]A reação de adição de alquil pode ser realizada da mesma maneira que na etapa 2-2 do primeiro processo de produção.

(Etapa 2)

[050]A presente etapa é a etapa para a conversão do grupo hidroxila do composto (2a) obtido na etapa 1 em um grupo amino. Especificamente, por exemplo, uma reação de azidação pode ser realizada, e subsequentemente uma reação de redução pode ser realizada para o composto (2a).

[051]A reação de azidação é realizada permitindo que um agente de azidação passe por uma reação e geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação, na presença de um catalisador ácido se necessário, e usando um ácido como um solvente conforme demanda a ocasião, a partir de -45°C mediante aquecimento sob refluxo, preferencialmente em 0°C a

temperatura ambiente. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem hidrocarbonetos halogenados; solventes polares apróticos; éteres; hidrocarbonetos aromáticos; e uma mistura dos mesmos. Exemplos de catalisadores ácidos incluem ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, um complexo de trifluoreto de boro e éter dietílico, e semelhantes, e exemplos de agentes de azidação incluem azida de sódio, azida de lítio, trimetilsilil azida, e semelhantes.

[052]Subsequentemente, a reação de redução é realizada permitindo que um composto de fosfina passe por uma reação e, geralmente, mediante agitação por 1 hora a 24 horas em um solvente inerte à reação, a partir de 0°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente em temperatura ambiente. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem álcoois; éteres; e um solvente misturado dos mesmos com água, e semelhantes. Exemplos de compostos de fosfina incluem trifenil fosfina e tributil fosfina. Além disso, essa reação de redução também pode ser realizada geralmente pela agitação por 1 hora a 24 horas em um solvente inerte de 0°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente em temperatura ambiente, na presença de um catalisador de redução catalítica e de uma fonte de hidrogênio. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem álcoois; éteres; acetato de etila, um solvente misturado dos mesmos com água, e semelhantes. Exemplos de catalisadores de redução catalítica incluem carbono suportado em paládio, níquel Raney, óxido de platina, e semelhantes, e exemplos de fonte de hidrogênio incluem hidrogênio, formato de amônio, e semelhantes, sob pressão ambiente ou sob pressão. Além disso, esta reação de redução também pode ser realizada permitindo que um agente de redução tal como hidreto de alumínio e lítio, e semelhantes passe por uma reação em éteres; hidrocarbonetos aromáticos como um solvente, de 0°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a partir da

temperatura ambiente mediante aquecimento.

(Etapa 3)

[053]A presente etapa é uma etapa para submeter o composto (2b) obtido na etapa 2 a uma reação de redução.

[054]A reação de redução é realizada permitindo que um agente de redução passe por uma reação e geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação de -78°C em temperatura ambiente, preferencialmente de -50°C a 0°C. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem éteres; hidrocarbonetos aromáticos; e um solvente misturado dos mesmos. Como o agente de redução, o hidreto de diisobutilalumínio é adequadamente usado.

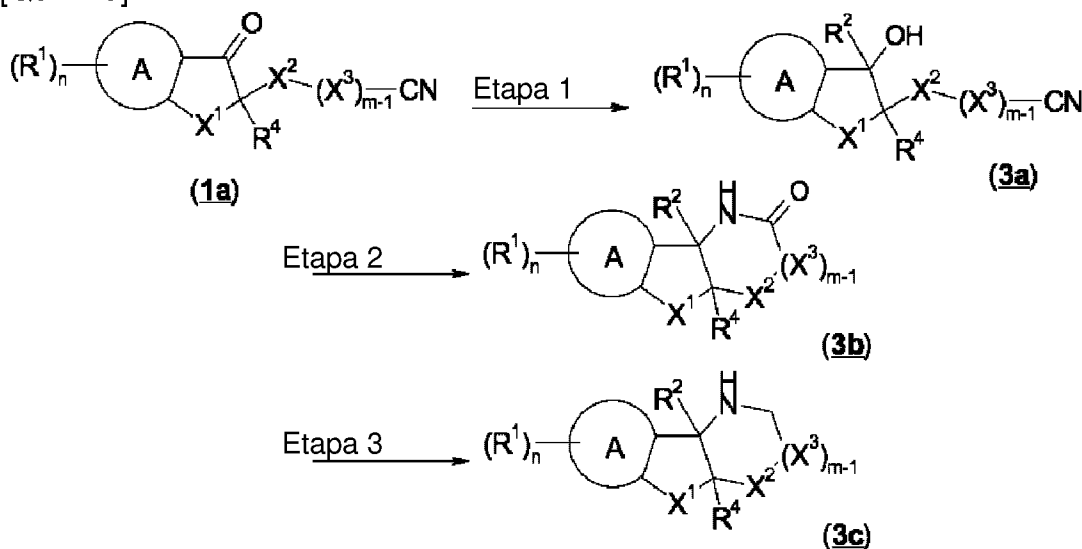
(Etapa 4)

[055]A presente etapa é uma etapa para a preparação do composto de acordo com a presente invenção pela ciclização do composto (2c) obtido na etapa 3 por uma reação de aminação redutiva.

[056]A reação de aminação redutiva pode ser realizada da mesma maneira que na etapa 2-1 do primeiro processo de produção.

(Terceiro Processo de produção)

[Quim. 9]



(Os símbolos na fórmula representam os significados como descrito acima. O mesmo aplica-se a seguir.)

[057]O presente processo de produção é um método para preparar um composto (3c) pela redução do composto (1a), realizando uma reação de ciclização mediante uma condição acídica para o composto (3a) obtido, e redução do composto (3b) obtido.

(Etapa 1)

[058]A presente etapa é uma etapa para submeter o composto (1a) a uma reação de redução ou uma reação de adição de alquil.

[059]A reação de redução ou a reação de adição de alquil pode ser realizada da mesma maneira que na etapa 1 do segundo processo de produção.

(Etapa 2)

[060]A presente etapa é uma etapa para realização de uma reação de ciclização mediante uma condição acídica para o composto (3a) obtido na etapa 1. Especificamente, uma reação de Ritter pode ser realizada para o composto (3a).

[061]A reação de Ritter é realizada geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas sem um solvente ou em um solvente inerte à reação a partir de -45°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a partir de 0°C para aquecer sob refluxo na presença de uma ácido. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem ácido acético; anidreto acético; éteres; hidrocarbonetos alifáticos; hidrocarbonetos halogenados; nitrobenzeno; e uma mistura dos mesmos. Exemplos de ácidos a serem usados incluem ácidos sulfônicos ou hidratos dos mesmos, tais como ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trifluorometassulfônico, e semelhantes; ácido sulfúrico; ácido trifluoroacético; ácido perclórico; ácido fosfórico; políácido fosfórico; ácido fórmico; e ácidos de Lewis, tais como um complexo de trifluoreto de boro e éter dietílico, triflato de trimetilsilil, e semelhantes.

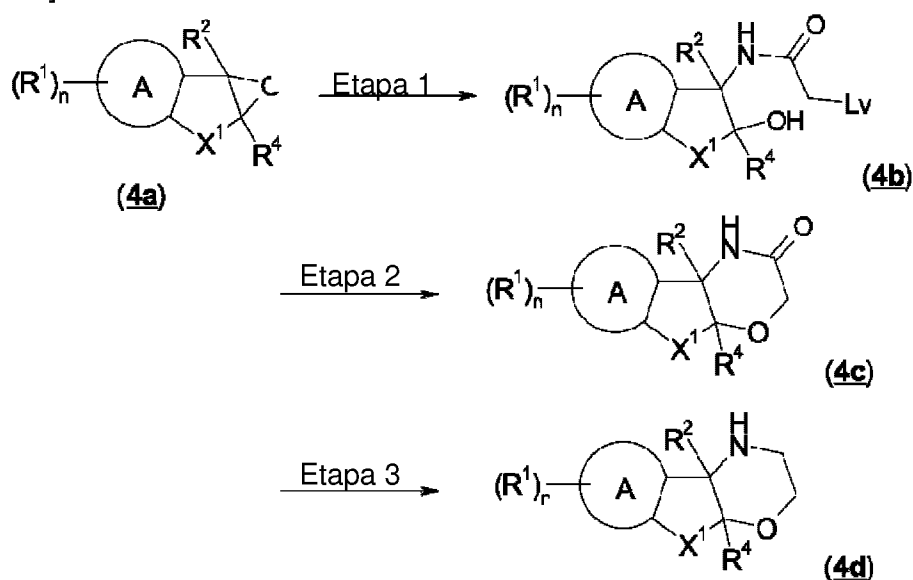
(Etapa 3)

[062]A presente etapa é uma etapa para a preparação do composto de acordo com a presente invenção submetendo o composto (3b) obtido na etapa 2 a uma reação de redução.

[063]A reação de redução é realizada permitindo que um agente de redução passe por uma reação e geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação a partir de -20°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a partir de 0°C para aquecer sob refluxo. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem éteres; hidrocarbonetos aromáticos; e um solvente misturado dos mesmos. Exemplos de agentes de redução incluem hidreto de alumínio e lítio, um complexo borano/tetrahidrofurano, hidreto de bis(2-metoxietoxi) alumínio e sódio, e semelhantes.

(Quarto Processo de Produção)

[Quim. 10]



(Os símbolos na fórmula representam os significados como descrito acima, e -Lv representa um grupo de saída. O mesmo aplica-se a seguir).

[064]O presente processo de produção é um método para preparação do

composto de acordo com a presente invenção, no qual X^2 é $-O-$, m é 2, X^3 é $-C(R^C)(R^D)-$, e R^C e R^D são ambos $-H$, ou seja um composto (4d), pela realização de uma reação de acoplamento com um composto de nitrila mediante uma condição acídica para o composto (4a), submetendo o composto (4b) obtido a uma reação de fechamento de anel, e submetendo o composto (4c) obtido para uma reação de redução.

[065] Além disso, exemplos de grupo de saída incluem cloro, bromo, hidróxi, metanossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, e semelhantes.

(Etapa 1)

[066] A presente etapa é uma etapa para a realização de uma reação de acoplamento com um composto de nitrila mediante uma condição acídica para o composto (4a). Especificamente, uma reação de Ritter pode ser realizada para o composto (4a).

[067] A Reação de Ritter pode ser realizada da mesma maneira que na etapa 2 do terceiro processo de produção.

[068] Além disso, exemplos dos compostos de nitrila usados aqui incluem cloroacetonitrila, bromoacetonitrila, e hidróxiacetonitrila.

(Etapa 2)

[069] A presente etapa é uma etapa para submeter o composto (4b) obtido na etapa 1 a uma reação de fechamento de anel.

[070] Além disso, no caso de usar hidróxiacetonitrila na etapa 1, de acordo com a reação em uma presente etapa, o grupo hidroxila do composto (4b) pode ser convertido em metanossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, ou semelhantes, e então foi submetido a reação da presente etapa.

[071] Se o grupo de saída é cloro, bromo, metanossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, ou semelhantes, especificamente, por exemplo, uma reação de O-alkilação pode ser empregada, conseqüentemente se o

grupo de saída é hidróxi, especificamente, por exemplo, uma reação de Mitsunobu pode ser empregada.

[072]A reação de O-alkilação é realizada geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação, a partir de -20°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a 0°C em temperatura ambiente na presença de uma base. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem éteres; hidrocarbonetos aromáticos; solventes polares apróticos; álcoois e um solvente misturado dos mesmos. Exemplos de base incluem metóxido de sódio, t-butóxido de potássio, hidreto de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de cézio, e semelhantes.

[073]A reação de Mitsunobu é realizada geralmente mediante agitação por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação a partir de 0°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a 0°C em temperatura ambiente na presença de um composto de fósforo e um composto de azodicarbonil. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem hidrocarbonetos halogenados; éteres; hidrocarbonetos aromáticos; e um solvente misturado dos mesmos. Exemplos do composto de fósforo incluem tributil fosfina, trifenil fosfina, e semelhantes, e exemplos do composto de azodicarbonil incluem dietil azodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidino, e semelhantes. Em vez de usar um ativador preparado a partir de composto de fósforo e de composto de azodicarbonil, um reagente tal como cianometilenotributilfosforano, e semelhantes também pode ser usado.

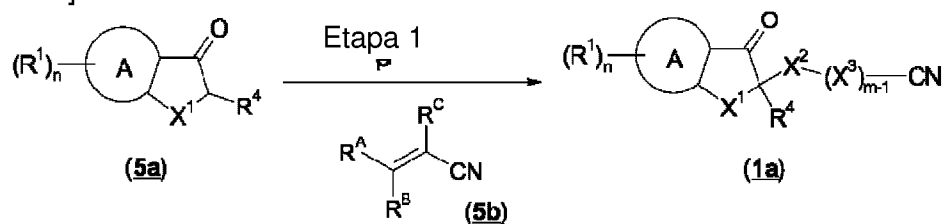
(Etapa 3)

[074]A presente etapa é uma etapa para a preparação do composto de acordo com a presente invenção no qual X^2 é -O-, m é 2, X^3 é $-C(R^C)(R^D)-$, e R^C e R^D são ambos -H submetendo o composto (4c) obtido na etapa 2 a uma reação de redução.

[075] A reação de redução pode ser realizada da mesma maneira que na etapa 3 do terceiro processo de produção.

(Processo de produção 1 para intermediário)

[Quim. 11]



(Os símbolos na fórmula representam os significados como descrito acima. O mesmo aplica-se a seguir.)

[076] O presente processo de produção é um método para preparação do composto (1a) no qual m é 1 e X^2 é $-\text{C}(\text{R}^A)(\text{R}^B)-$ permitindo que o composto (5a) passe por uma reação com uma base, e submetendo o composto (5b) a uma reação de adição. Além disso, para introduzir R^D que é diferente de $-\text{H}$, o composto de acordo com a presente invenção pode ser derivado pela redução do carbonil do composto (1a), por exemplo, pela substituição com metóxi pela metilação e então introdução pela alquilação na posição- α de nitrila, submetendo o produto a uma reação de Ritter de acordo com a etapa 2 do terceiro processo de produção, e seguindo a etapa 3 do terceiro processo de produção.

(Etapa 1)

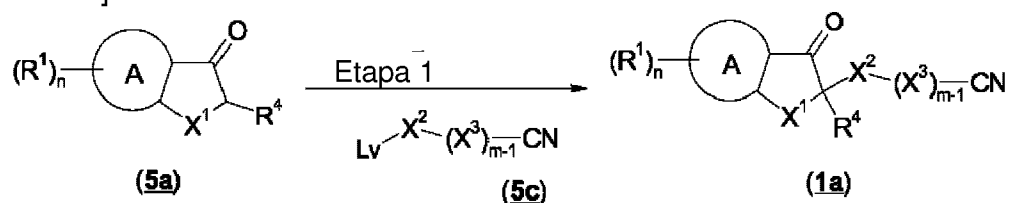
[077] A presente etapa é uma etapa para permitir que o composto (5a) passe por uma reação com uma base e submetendo o composto (5b) a uma reação de adição. Especificamente, uma reação de adição de Michael pode ser realizada.

[078] A reação de adição de Michael é realizada geralmente pela agitação com acrilonitrilas por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação a parti de -20°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a 0°C em temperatura ambiente na presença de uma base. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem éteres; hidrocarbonetos aromáticos;

solventes polares apróticos; álcoois e um solvente misturado dos mesmos. Exemplos de base incluem metóxido de sódio, t-butóxido de potássio, hidreto de sódio, hidróxido de potássio, e semelhantes.

(Processo de produção 2 para intermediário)

[Quim. 12]



(Os símbolos na fórmula representam os significados como descrito acima. O mesmo aplica-se a seguir.)

[079]O presente processo de produção é um método para preparação do composto (1a) no qual X² é -C(R^A)(R^B)- permitindo que o composto (5a) passe por uma reação com uma base e submetendo o composto (5c) a uma reação de adição.

(Etapa 1)

[080]A presente etapa é uma etapa para permitir que o composto (5a) passe por uma reação com uma base e submetendo o composto (5c) a uma reação de adição.

[081]A reação de adição é realizada geralmente mediante agitação com alquilas halogenadas tendo um grupo ciano ou sulfoniloxialquilas por 0,1 hora a 5 horas em um solvente inerte à reação a partir de -78°C para aquecer sob refluxo, preferencialmente a partir de -78°C em temperatura ambiente na presença de um base. O solvente a ser usado aqui não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem éteres; hidrocarbonetos aromáticos; solvente polar apróticos; álcoois e um solvente misturado dos mesmos. Exemplos de bases incluem metóxido de sódio, t-butóxido de potássio, hidreto de sódio, hidróxido de potássio, lítio diisopropil amida, lítio hexametildisilazida, e semelhantes.

[082]O composto de acordo com a presente invenção é isolado e purificado

como um composto livre, sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, hidratos, solvatos, ou polimorfismo do mesmo. O sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a presente invenção também pode ser preparado de acordo com um método convencional para uma reação de formação de sal.

[083] O isolamento e purificação são realizados pelo emprego de operações de produtos químicos em geral, tais como extração, cristalização fracionada, vários tipos de cromatografia fracionária, e semelhantes.

[084] Vários isômeros podem ser separados pela seleção de um composto de partida apropriado ou pelo uso da diferença nas propriedades físico-químicas entre os isômeros. Por exemplo, o isômero óptico pode ser obtido por métodos gerais de resolução óptica de compostos racêmicos (por exemplo, cristalização fracionada para induzir sais diastereoisômeros com ácidos ou bases opticamente ativos, cromatografia usando uma coluna quiral e semelhantes, e outros) e também pode ser preparado a partir de um composto de partida opticamente ativo apropriado.

[085] A atividade farmacológica do composto de acordo com a presente invenção foi confirmada pelo seguinte teste.

Exemplo 1 do texto – teste de ligação de MK-801

1) Preparação de Espécimes de Meninges de Ratos

[086] O cérebro inteiro foi tirado a partir de ratos SD com 30 de 10 semanas (Nippon SLC), e o cerebelo foi removido. Uma solução aquosa de sacarose 0,32 M foi adicionada à parte que contém o cérebro, seguido de corte por um misturador e homogeneização com um homogeneizador Teflon (marca registrada). Após centrifugação a 2800 rpm a 4°C por 15 minutos, o sobrenadante resultante foi novamente centrifugado a 15.000 g a 4°C por 20 minutos. Os péletes foram suspensos em Tris-HCL 50 mM (pH 7,5) contendo Triton X-100 0,08%, e mantidos estaticamente em gelo por 30 minutos, em seguida, foram centrifugados a 15.000 g

a 4°C por 20 minutos. Os péletes foram suspensos em Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) adicionado aos mesmos, e centrifugados a 15.000 g a 4°C por 20 minutos. O Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) foi novamente adicionado aos péletes, e foram centrifugados da mesma maneira que antes. Os péletes foram suspensos em 20 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) adicionado aos mesmos, e homogeneizados com o homogeneizador Teflon (marca registrada). O espécime de membrana foi dispensado aos poucos em tubos e armazenado em um congelador (-80°C). Para uso, este foi lavado duas vezes com Tris-HCl 5 mM (pH 7,5) de cinco vezes o volume do espécime de membrana. Depois de controlar a concentração de 1 mg de proteína/ml, com Tris-HCl 5 mM (pH 7,5) o mesmo usado para o ensaio.

2) [3H] MK-801 ensaio de ligação

[087] 50 μ l do espécime de membrana de rato (1 mg de proteína/ml) foi adicionado a uma solução de um composto de teste dissolvida em 1 μ l de dimetilsulfóxido. Então, 50 μ l de uma solução de ligante (glutamato 600 nM, glicina 600 nM, [3H] MK-801 8 nM (Perkin-Elmer) foi adicionada e bem agitada, seguida pela reação em temperatura ambiente por 45 minutos. Usando uma placa Uni Filter GF/B 96 (Perkin-Elmer), previamente revestida com polietilenoimina 0,2%, o espécime de membrana foi coletado, e o filtro foi bem lavado com Tris-HCl 5 mM (pH 7,5). 30 μ l de Microscinti 20 (Perkin-Elmer) foi adicionada ao filtro, e a radioatividade capturada no filtro foi medida por um contador de cintilação em microplaca (TopCountTM; Beckman). Baseado na inibição de MK-801 (final 1 μ M), 100%, de um caso de controle de dimetilsulfóxido individualmente, a concentração do composto para 50% de inibição, IC₅₀ foi computado. A taxa de inibição de MK-801 (concentração final: 1 μ M) em relação ao caso em que dimetilsulfóxido individualmente foi adicionado foi ajustada para 100%, a concentração na qual o composto de teste mostrou 50% de taxa de inibição foi calculada como IC₅₀. A afinidade de ligação de [3H] MK-801 para o espécime de membrana de rato foi

calculada para ser $K_d = 1,6 \text{ nM}$ através da análise de Scatchard. O valor de K_i do composto foi computado de acordo com a equação de cálculo: $K_i = IC_{50} / (1 + \text{concentração de radioligante (4 nM) em teste}) / \text{valor de } K_d (1,6 \text{ nM})$.

[088] Como resultado, alguns dos compostos de acordo com a presente invenção exibiram afinidade de ligação para um receptor NMDA com 10^{-6} M ou menos de um valor de K_i no teste acima. Os resultados de alguns dos compostos do Exemplo no presente teste estão apresentados na Tabela 1.

[Tabela 1]

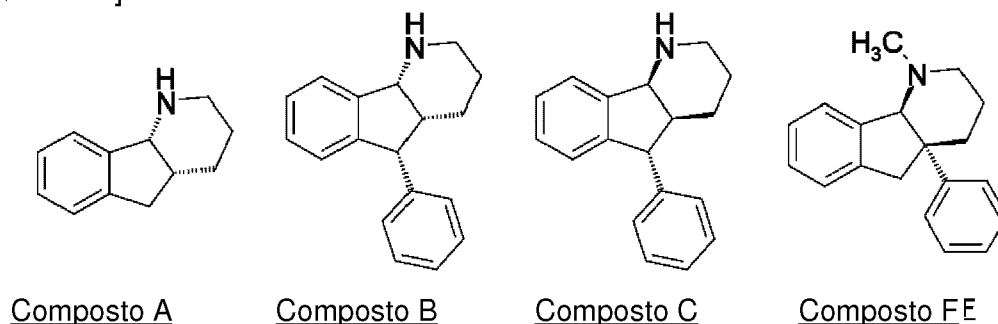
Exemplo No.	$K_i / \mu\text{M}$
1	0,9
3	1,2
13	2,0
15	8,5
17	2,0
22	5,1
32	6,8
38-1	0,5
38-2	6,3
42	1,3
56	1,5
63	0,8
68	0,6

Exemplo No.	$K_i / \mu\text{M}$
69	1,3
73	7,1
77	4,0
81	2,0
82	6,7
83-1	0,6
83-2	2,7
84-1	0,5
84-2	1,1
Composto A	38
Composto B	23
Composto C	20
Composto F	3,4

[089] Além disso, na Tabela 1 e exemplos do texto abaixo, o Composto A, Composto B, Composto C, e Composto F representam cada um (4aRS,9bRS)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,5RS,9bRS)-5-fenil-

2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,5SR,9bRS)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, e (4aRS,9bRS)-1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, cada um dos quais sendo um composto conhecido tendo a seguinte estrutura química.

[Quim. 13]



Exemplo do texto 2 Teste de Determinação de Concentração de Cálcio Intracelular por FLIPR (Leitor de Placa Fluorimétrico por Imagem)

1) Preparação de Neurócitos de Ratos de Primeira Geração

[090]Anestesiados com éter, os ratos Wistar (Nippon SLC) no 19º dia de gestação foram deixados morrer de perda de sangue por meio de incisão da mama. O abdômen foi aberto com corte, o útero foi extraído, e o feto foi removido. Todo o cérebro foi removido, o hemisfério foi então isolado em meio Neurobasal (Glu, sem-Asp, Gibco), e a meninge foi removida. O hemisfério foi recuperado por centrifugação e suspenso em uma solução de dispersão celular (0,36 mg/ml papaína, 150 U/ml de DNase 1, monohidrocloreto de L-cisteína monohidratada 0,02%, albumina de soro bovino 0,02%, glicose 0,5%, Ca^{2+} , Mg^{2+} sem-PBS), e tratados a 37°C por 15 minutos. O mesmo foi centrifugado a 400 g por 5 minutos, e o sobrenadante foi removido por sucção. Este foi suspenso em um meio de cultura de neurócito (Sumitomo Bakelite), e as massas celulares foram removidas usando um filtro. O número de células vivas foi contado e 100.000 células/poço foram incubadas em uma placa de 96 poços (Biocoat PDL96W preto/transparente (Nippon Becton Dickinson)) (37°C, 5% CO_2).

2) Determinação da Concentração de Cálcio Intracelular por FLIPR (Leitor

de Placa Fluorimétrico por Imagem)

[091] O meio de cultura de neurócitos de ratos de primeira geração (DIV7-9) foi retirado por sucção, e as células foram lavadas uma vez com um tampão de ensaio 100 μ l (Solução Salina Balaceada de Hank (Ca^{2+} , sem- Mg^{2+}), Hepes-NaOH 20 mM (pH 7,4), CaCl_2 1 mM). 100 μ l de tampão de ensaio contendo Fluo3 (Dojin Chemical) foi adicionado ao mesmo, e incubado por uma hora (37°C, CO_2 5%). As células foram lavadas três vezes com 100 μ l de tampão de ensaio e, em seguida, uma solução do composto foi dissolvida em 1 μ l de dimetilsulfóxido, e 100 μ l de tampão de ensaio contendo tetrodotoxina 2,5 μ M (concentração final) foram adicionados à mesma e a solução foi incubada por 30 minutos (37°C, 5% CO_2). A intensidade da fluorescência foi medida em intervalos de dois segundos, e dez segundos após o início de medição, 50 μ l de uma solução de ligante (Solução Salina Balaceada de Hank (Ca^{2+} , sem- Mg^{2+}), Hepes-NaOH 20 mM (pH 7,4), CaCl_2 1 mM, NMDA 9 μ M, glicina 30 μ M) contendo a solução de composto dissolvida em 0,5 μ l de dimetilsulfóxido foi adicionado a mesma, e a intensidade da fluorescência foi medida por 120 segundos desde o início da medição. Os Dados medidos em relação ao total de 120 segundos (60 vezes no total) foram calculados. A taxa de inibição de MK-801 10 μ M em relação ao caso, na qual dimetilsulfóxido individualmente foi adicionado foi ajustada em 100%, a concentração na qual o composto mostrou 50% de taxa de inibição foi calculada como IC_{50} .

[092] Como resultado, alguns dos compostos de acordo com a presente invenção exibiram uma ação antagonista de receptor NMDAic com 100 μ M ou menos do valor de IC_{50} no teste acima. Os resultados de alguns dos compostos do exemplo no presente teste são mostrados na tabela 2.

[Tabela 2]

Exemplo No.	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$
1	5,1

Exemplo No.	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$
82	94

3	6,8
22	34
63	3,0
81	21

83-1	3,1
83-2	12
84-1	1,8
84-2	6,1

Exemplo do texto 3 - Ação Inibidora de MES (Maximal Electroshock Seizure – Convulsão por Eletrochoque Máximo)

[093]Um composto de teste foi administrado oralmente a um camundongo ddy do sexo masculino, uma ação inibidora sobre as convulsões causadas por um eletrochoque aplicado 30 minutos depois (intervalo de 10 ms, duração de 0,9 ms, amplitude de 50 mA, 0,2 s de aprisionamento (“gate”)) foi avaliada, e uma ação inibidora de receptor NMDA in vivo foi medida (Palmer GC, EW Harris, Ray R, Stagnitto ML, RJ Schmiesing. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1992 May-Jun; 317: 16-34.).

[094] Como resultado, alguns dos compostos de acordo com a presente invenção exibiram uma ação anti-convulsiva, com um valor de ED₅₀ de 50 mg/kg ou menos no teste acima. Os resultados de alguns dos compostos do exemplo nos testes presentes estão mostrados na tabela 3. Além disso, os compostos conhecidos de composto A e composto F não apresentaram uma ação anti-convulsiva, mesmo a 80 mg/kg e 100 mg/kg, respectivamente.

[Tabela 3]

Exemplo No.	ED ₅₀ mg/kg, po
1	6,8
3	39
13	14

Exemplo No.	ED ₅₀ mg/kg, po
68	26
81	9,1
82	19

15	38
17	4,2
22	11
32	26
42	31
63	5,8

83-1	6,2
84-1	4,2
84-2	28
Composto A	> 80
Composto F	>100

Exemplo do texto 4 - Teste de labirinto em Y ("Y-maze") usando Camundongos com Deficiência de Magnésio

[095] A ação de melhora de distúrbio de aprendizagem de um composto de teste em um distúrbio de aprendizagem causado pela deficiência de magnésio (Bardgett ME, Schultheis PJ, McGill DL, Richmond RE, Wagge JR. Magnesium deficiency impairs fear conditioning in mice. Brain Res 2005; 1038: 100-6.) pode ser avaliada por um teste de labirinto em Y (Maurice T, Privat A. SA4503, um novo cognitivo intensificado com propriedades de agonista receptor f1 , facilita o aprendizado dependente de receptor NMDA em camundongos. Eur J Pharmacol 1997; 328:9-18).

[096] Como resultado dos testes conforme descrito acima foi confirmado que o composto de acordo com a presente invenção ou sal farmacologicamente aceitável invenção do mesmo tem uma ação inibidora de receptor NMDA e, desse modo, pode ser usado como um Agente terapêutico e/ou profilático para a doença de Alzheimer, demência vascular cerebral, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes.

[097] Uma composição farmacêutica contendo um ou dois ou mais tipos de

composto de acordo com a presente invenção como um ingrediente ativo pode ser preparada de acordo com um método geralmente usado, usando um excipiente farmacêutico, um carreador farmacêutico, ou semelhante, que seja geralmente usado na arte.

[098] A administração pode ser realizada em qualquer forma de administração oral por meio de comprimidos, pílulas, cápsulas, granulados, pós, preparações líquidas, ou semelhantes; administração parenteral ou por meio de injeções, tais como, intraarticulares, intravenosa, ou injeções intramuscular, supositórios, gotas de olho, pomadas de olho, preparações líquidas percutâneas, pomadas, adesivos percutâneos, preparações líquidas transmucosais, adesivos transmucosais, inalações, e semelhantes.

[099] Como composição sólida para administração oral, comprimidos, pós, grânulos, ou semelhantes são usados. Em uma tal composição sólida, um ou dois ou mais tipos de ingredientes ativos são misturados com pelo menos um excipiente inerte, tal como lactose, manitol, glicose, hidróxipropilcelulose, celulose microcristalina, amido, polivinil pirrolidona e/ou aluminometassilicato de magnésio. De acordo com um método convencional, a composição pode conter aditivos inertes, como um lubrificante, como estearato de magnésio, um desintegrante como amido de carboximetil sódica, um agente estabilizante, a e um agente solubilizante. Como a ocasião exige, os comprimidos ou as pílulas podem ser revestidos com um revestimento de açúcar ou um filme de um material entérico ou gástrico.

[100] A composição líquida para administração oral inclui emulsões farmaceuticamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes, elixires, ou semelhantes, e contém um diluente inerte geralmente usado, tal como o etanol ou água purificada. Além do diluente inerte, esta composição líquida pode conter um agente auxiliar, tal como um agente solubilizante, um agente de umedecimento, a e um agente de suspensão, um adoçante, um sabor, um aroma, e um anti-séptico.

[101] As injeções para a administração parenteral incluem preparações líquidas aquosas ou não aquosas estéreis, emulsões e suspensões. O solvente aquoso inclui, por exemplo, água destilada para injeção e salina fisiológica. Exemplos de solventes não aquosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais, tal como óleo de oliva, álcoois, tais como etanol, polissorbato 80 (Farmacopéia Japonesa), e semelhantes. Essa composição pode adicionalmente conter um agente de tonicidade, um anti-séptico, um agente de umedecimento, um agente emulsificante, um agente dispersante, um agente estabilizante, ou um agente solubilizante. Estes são esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, mistura de um bactericida, ou irradiação. Adicionalmente, estes também podem ser usados mediante a preparação de uma composição sólida estéril, e dissolução ou suspensão em água estéril ou um solvente estéril para injeção antes de seu uso.

[102] O agente para uso externo inclui pomadas, emplastros, cremes, geléias, cataplasmas, pulverizadores, loções, gotas para os olhos, pomadas para os olhos, e semelhantes. Os agentes contêm bases de pomada geralmente usadas, bases de loção, preparações líquidas aquosas ou não-aquosas, suspensões, emulsões, e semelhantes. Exemplos de bases de pomada ou bases de loção incluem polietileno glicol, propileno glicol, vaselina branca, cera de abelha branqueada, polioxietileno de mamona hidrogenado, monoestearato de glicerila, álcool stearílico, álcool cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitano, e semelhantes.

[103] Como os agentes transmucosais, tais como um inalador, um agente transnasal, e semelhantes, aqueles sob a forma de um estado sólido, líquido ou semi-sólido são usados, e podem ser preparados de acordo com um método convencionalmente conhecido. Por exemplo, um excipiente conhecido, e também um agente de ajuste de pH, um anti-séptico, um surfactante, um lubrificante, um

agente estabilizante, um agente espessante, ou semelhantes podem ser adequadamente adicionados aos mesmos. Para a sua administração, um dispositivo apropriado para a inalação ou sopro pode ser usado. Por exemplo, um composto pode ser administrado individualmente ou como um pó de mistura formulada, ou como uma suspensão ou solução em combinação com um carreador farmacologicamente aceitável, usando um pulverizador ou dispositivo convencionalmente conhecido, tal como um dispositivo para inalação de administração medida e semelhante. Um inalador em pó seco, ou semelhante, pode ser para uso em administração única ou múltipla, e um pó seco ou uma cápsula contendo pó pode ser usada. Alternativamente, este pode estar em uma forma, tal como um pulverizador de aerossol pressurizado que usa um propulsor apropriado, por exemplo, um gás adequado tal como o clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono, e semelhantes, ou outras formas.

[104] Na administração oral, a dose diária é geralmente de cerca de 0,001 a 100 mg/kg, preferencialmente a partir de 0,1 a 30 mg/kg, e mais preferencialmente de 0,1 a 10 mg/kg por peso corporal, administrado em uma porção ou em uma porção dividida de 2 a 4. No caso de administração intravenosa, a dose diária é administrada adequadamente a partir de cerca de 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, uma vez ao dia ou duas ou mais vezes ao dia. Adicionalmente, um agente transmucosal é administrado em uma dose de cerca de 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, uma vez ao dia ou duas vezes ou mais ao dia. A dose é apropriadamente decidida em resposta ao caso individual, considerando os sintomas, a idade e sexo, e semelhantes.

[105] O composto de acordo com a presente invenção pode ser usado em combinação com vários agentes ou para tratar ou prevenir as doenças para os quais o composto de acordo com a presente invenção é considerado ser eficaz. A preparação combinada pode ser administrada simultaneamente, ou

separadamente e continuamente ou em um intervalo de tempo desejado. As preparações a serem co-administradas podem ser uma mistura, ou podem ser preparadas individualmente.

Exemplos

[106] A seguir, os processos de produção de compostos de acordo com a presente invenção serão descritos em mais detalhes com referência aos Exemplos. Além disso, a presente invenção não está limitada aos compostos descritos nos Exemplos abaixo. Além do mais, os processos de produção para os compostos de partida serão descritos nos Exemplos Preparativos. Adicionalmente, os processos de produção para os compostos de acordo com a presente invenção não estão limitados aos processos de produção dos Exemplos específicos como abaixo, mas o composto de acordo com a presente invenção também pode ser preparado por uma combinação dos processos de produção ou dos métodos que são evidentes para um versado na técnica.

[107] Além disso, as seguintes abreviações podem ser usadas algumas vezes nos Exemplos, Exemplos Preparativos, e Tabelas a serem descritos mais adiante.

[108] Px: número de Exemplo Preparativo, Ex: número do Exemplo, ESTRUTURA: Fórmula estrutural química (também, entre os compostos mostrados na estereoquímica, o designado como "quiral" representante um composto tendo tal configuração estérica, e os outros compostos representam racêmicos), Sal: sal (representa que o composto foi isolado como os sais que se seguem. CL: hidrocloreto, BR bromohidreto, MS: metanossulfonato, OX: oxalato, FM: tenofovir. Além disso, as descrições em branco ou nenhuma descrição significa que o composto foi isolado como uma forma livre) Syn: Processo de Produção (o numeral mostra que o composto foi preparado no mesmo processo de produção que em um composto tendo o seu número como o número do Exemplo Preparativo ou número

do exemplo na seção), Dados: Dados: dados físicos (que representam os dados do analisador abaixo do composto. Cl^+ : $Cl[M+H]^+$, EI^+ : $EI[M]^+$, FAB^+ : $FAB-MS[M+H]^+$, ESI^+ : $ESI-MS[M+H]^+$, $APCI^+$: $APCI-MS[M+H]^+$, NMR-DMSO- d_6 : $^{\text{TM}}$ (ppm) dos picos em ^1H -NMR em dimetilssulfóxido- d_6 , NMR- $CDCl_3$: $^{\text{TM}}$ (ppm) dos picos em ^1H -NMR in $CDCl_3$, NMR- CD_3OD : $^{\text{TM}}$ (ppm) dos picos em ^1H -NMR in CD_3OD . Em adição, para alguns compostos, apenas os picos característicos são descritos).

[109] Além disso, nas Tabelas, para o Exemplo 79-1 e Exemplo 79-2, Exemplo 80-1 e Exemplo 80-2, Exemplo 83-1 e Exemplo 83-2, e Exemplo 84-1 e Exemplo 84-2, o arranjo absoluto não é determinado, respectivamente, mas cada um representa também os compostos diferentes.

Exemplo Preparativo 1

[110] Para uma solução de 2-metilindan-1-ona (100 g) em 2-propanol (1 L) foi adicionado terc-butoxido de potássio (15,4 g) sob refrigeração com gelo, seguido de agitação por 30 minutos, e acrilonitrila (36,5 g) foi então adicionada gota a gota na mesma durante 30 minutos. O líquido reacional foi agitado por mais durante 30 minutos sob refrigeração com gelo, a uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi, então, adicionada à mesma. A mistura foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 1 (132 g), como uma substância oleosa amarelo pálido.

Exemplo Preparativo2

[111] 2 Etilindan-1-ona (1,6 g) e terc-butoxido de potássio (560 mg) foram dissolvidos em terc-butanol (20 ml), e acrilonitrila (663 mg) foi adicionada nos mesmos à temperatura ambiente. Após agitação na mesma temperatura por 2 horas, o ácido hidrolórico 1M foi adicionado ao mesmo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre

sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 2 (1,92 g) como uma substância oleosa de cor amarelo pálido.

Exemplo Preparativo 3

[112] O composto do Exemplo Preparativo 109 (3,04 g) foi dissolvido em tetrahidrofurano (30 ml) e terc-butanol (15 ml), e terc-butoxido de potássio (300 mg) e acrilonitrila (1,5 ml) foram adicionados ao abrigo da mesma refrigeração com gelo, seguido de agitação na mesma temperatura durante 1 hora, e ainda, à temperatura ambiente por 15 horas. Para o líquido reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguida de extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 3 (1,45 g) como uma substância oleosa.

Exemplo Preparativo 19

[113] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 1 (132 g) em metanol (700 ml) foi adicionado aos poucos borohidreto de sódio (12,6 g) sob resfriamento com gelo. Após a agitação na mesma temperatura durante 1 hora, a acetona foi adicionada a mesma, seguido por agitação adicional de uma hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, a uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi então adicionada para a mesma, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi subsequentemente lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (400 ml), duas vezes com água (400 ml), e com salmoura saturada (200 ml). Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo

Preparativo 19 (131 g) como um amorfo incolor.

Exemplo Preparativo 20

[114] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 2 (1,92 g) em metanol (30 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (340 mg), seguido por agitação à temperatura ambiente por uma hora. Acetona foi adicionada para a mesma, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi então adicionada para a mesma, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 20 (1,93 g) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 21

[115] O composto de metanol do Exemplo Preparativo 3 (258 mg) foi dissolvido em tetrahidrofurano (2,0 ml) e metanol (2,0 ml), e borohidreto de sódio (40 mg) foi adicionado ao mesmo sob refrigeração com gelo, seguido por agitação na mesma temperatura durante 2 horas. Para a solução reacional foram adicionadas água e solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 21 (260 mg) como uma substância oleosa amarela.

Exemplo Preparativo 38

[116] Uma solução de ácido metanossulfônico (23,5 g) em 1,2 dicloroetano (640 ml) foi aquecida a 80°C, seguido de agitação, e uma solução do composto do Exemplo Preparativo 19 (32,8 g) em 1,2-dicloroetano (180 ml) foi adicionado gota a gota à mesma durante 30 minutos. Após a agitação à mesma temperatura para mais 1 hora, a solução reacional foi resfriada com gelo, e água gelada (200 ml), uma

solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (200 ml), a e uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foram subsequentemente adicionadas, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e, em seguida, o resíduo foi solidificado pela adição de éter diisopropílico para obter o composto do Exemplo Preparativo 38 (18,3 g) como um pó incolor.

Exemplo Preparativo 39

[117] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo de 20 (1,93 g) em 1,2-dicloroetano (120 ml) foi adicionado ácido metanossulfônico (870 mg), seguido por agitação a 80°C por 2 horas. Após o resfriamento com gelo, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M foi adicionada para a neutralização, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre o sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado a partir de éter diisopropílico para obter o composto do Exemplo Preparativo 39 (879 mg) como um pó incolor.

Exemplo Preparativo 40

[118] Para uma solução de ácido metanossulfônico (0,1 ml) em 1,2-dicloroetano (15 ml) foram adicionados gota a gota uma solução do composto do Exemplo Preparativo 21 (255 mg) em 1,2-dicloroetano (5,0 ml) com 80°C durante 20 minutos. Após a agitação à mesma temperatura por 3 horas, a solução reacional foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M sob refrigeração com gelo, e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; metanol/clorofórmio) para obter o composto do Exemplo Preparativo de 40 (170 mg) como um amorfo incolor.

Exemplo Preparativo 56

[119] Para uma solução de cis-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-9H-fluoren-9-ona (1,4 g) e 2-bromoetilmetil éter em tetrahidrofurano (20 ml) foi adicionado iodeto de sódio (1,1 g), e hidreto de sódio oleoso 55% (655 mg) foi então adicionado à mesma, seguido por agitação à temperatura ambiente por 5 dias. Água foi adicionada à mesma, seguido pela extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e lavada com sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; n-hexano: acetato de etila = 20: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 56 (808 mg) como uma substância oleosa na cor amarelo pálido.

Exemplo Preparativo 59

[120] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo de 56 (808 mg), em cloreto de metileno (10 ml) foi adicionada uma solução de tribrometo de boro 1M em cloreto de metileno (6,6 ml), seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Água foi adicionada à mesma, seguido pela extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil formamida (10 ml), e azida de sódio (430 mg) foi adicionada ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 3 dias. Água foi adicionada ao mesmo, seguido pela extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila = 20: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 59 (844 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 62-1 e Exemplo Preparativo 62-2

[121] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 59 (600 mg)

em éter dietílico (3,6 ml) foi adicionada tri-n-butil fosfina (476 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Sob resfriamento com gelo, uma solução de metil lítio 1 M em éter dietílico (7,1 ml) e uma solução de um complexo éter dietílico trifluoreto de boro e (0,60 ml) em éter dietílico (3,0 ml) foram sequencialmente adicionados à mesma. Após a agitação na mesma temperatura por 3 horas, a solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; metanol : clorofórmio:amônia aquosa saturada = 10 : 1:0,1) para obter uma substância oleosa (212 mg).

[122] A mesma foi dissolvida em piridina (5 ml), e cloroformato de benzila (400 mg) foi adicionado à mesma, seguido por agitação a 50°C durante a noite. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 62-1 (40 mg) e o composto do Exemplo Preparativo 62-2 (30 mg), respectivamente, como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 63-1 e Exemplo Preparativo 63-2

[123] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 61 (630 mg) em éter dietílico (7 ml) foi adicionado tri-n-butil fosfina, seguido de agitação em temperatura ambiente por 1 hora. Então, uma solução de metil lítio 1M em éter dietílico (6,8 ml) e um complexo de éter dietílico trifluoreto de boro (0,576 ml) foi adicionado à mesma sob refrigeração com gelo, seguido de agitação na mesma temperatura por 3 horas. Após o término da reação, solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada a mesma, seguido de extração com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila = 2 : 1, metanol: clorofórmio: amônia aquosa saturada = 10 : 1:0,1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 63-2 (135 mg) e uma substância oleosa (306 mg).

[124] A seguir, essa substância oleosa foi dissolvida em piridina (5 ml), e cloroformato de benzila (0,324 ml) foi adicionado à mesma sob refrigeração com gelo, seguido de aquecimento a 80°C e agitação por 3 dias. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 63-1 (95 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 64

[125] Para uma solução de 2-metilindan-1-ona (4,5 g) em N, N-dimetil formamida (25 ml) foi adicionado hidreto de sódio oleoso 55% (1,34 g) sob refrigeração com gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 30 minutos. Por outro lado, 4-bromobutanonitrila (6,15 g) e iodeto de sódio (6,22 g) foi agitado em N,N-dimetil formamida (25 ml) em temperatura ambiente por 30 minutos. Esta mistura reacional foi adicionada à solução reacional acima descrita sob refrigeração com gelo, seguido de agitação na mesma temperatura por 2 horas. Para a mistura reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguido de extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo de 64 (3,31 g) como uma substância oleosa.

Exemplo Preparativo 65

[126] Para uma suspensão de níquel Raney (440 mg) que havia sido suficientemente lavada com água, foi adicionado metanol (20 ml) e uma solução do composto do Exemplo Preparativo 64 (1,6 g) em metanol (20 ml) foi então

adicionada à mesma. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 dias a pressão normal sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel básica (eluente, acetato de etila) para obter o composto do Exemplo Preparativo 65 (494 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 66

[127] Para uma solução mista do composto do Exemplo Preparativo 26 (1,12 g) e iodeto de metila (0,48 ml) em N,N-dimetil formamida (20 ml) foi adicionado 55% de hidreto de sódio oleoso (269 mg) sob refrigeração com gelo, seguido por agitação na mesma temperatura por 1 hora. Para a solução reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguida de extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 66 (1,12 g) como uma substância oleosa incolor.Exemplo Preparativo 67.

[128] Para uma solução de diisopropil amina (0,97 ml) em tetrahydrofurano (10 ml) foi adicionada uma solução de n-butil lítio 1,58 M em tetrahydrofurano (4,38 ml) a 0°C, seguido de agitação na mesma temperatura por 30 minutos. Em seguida, o composto do Exemplo Preparativo 66 (1,06 g) foi adicionado à mesma, seguido de agitação por mais 2 horas. Iodeto de metila (0,862 ml) foi adicionado à solução, seguido por agitação à temperatura ambiente por mais 2 horas. A solução reacional foi adicionada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraída com acetato de etila e, em seguida, lavada com salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, o resíduo foi dissolvido em 1,2- dicloroetano (100 ml) e ácido

metanossulfônico (0,30 ml) foi adicionado ao mesmo sob agitação mediante aquecimento a 80°C por 3 horas. A solução reacional foi resfriada, adicionada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, extraída com clorofórmio, e então seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol = 20: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 67 (718 mg) como um amorfo amarelo.

Exemplo Preparativo 68

[129] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 1 (35,8 g) em tetrahydrofurano (200 ml) foi adicionada uma solução de um brometo de metil magnésio 1M em tetrahydrofurano (215 ml) a -78°C, seguido por agitação durante 4 horas, aquecendo lentamente em temperatura ambiente, e mais agitação à temperatura ambiente durante a noite. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mesma, seguido por extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e, em seguida, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila 4: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 68 (29,0 g) como uma substância oleosa amarela.

Exemplo Preparativo 69

[130] Para a suspensão do composto do Exemplo Preparativo 68 (9,3 g) e azida de sódio (7,0 g) em clorofórmio (200 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (8,4 ml) sob resfriamento com gelo. Após agitação na mesma temperatura por 1 hora, foi adicionada para a solução reacional uma solução aquosa de amônia a 10%, seguido pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A seguida, o resíduo foi dissolvido em

metanol (200 ml), e carbono suportado em paládio a 10% (700 mg) foi adicionado à mesma, seguido por agitação durante a noite a pressão normal sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e extraído com ácido hidrocloreico 1M (100 ml). A camada aquosa foi alcalinizada adicionando uma solução de hidróxido de sódio aquoso 1 M e, em seguida, foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; metanol: clorofórmio: amônia saturada aquosa = 20: 1:0,1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 69 (2,15 g) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 70-1 e Exemplo Preparativo 70-2

[131] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 69 (6,45 g) em tolueno (100 ml) foi adicionada uma solução de hidreto de diisobutilalumínioin 0,99 M em tolueno (76 ml) a -78°C. O líquido reacional foi lentamente aquecido a -35°C durante 3 horas, e metanol (10 ml) foi então adicionada ao mesmo. Além disso, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada sob refrigeração com gelo, seguida de agitação em temperatura ambiente por 1 hora e filtração através de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (6,0 g) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (600 ml), e tetraisopropóxido de titânio (8,9 ml) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Triacetoxiborohidreto de sódio (12,7 g) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite. O líquido reacional foi vertido em uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 M adicionada com gelo e, em seguida, filtrado através de Celite, e o filtrado foi extraído com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (100 ml), e

uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada ao mesmo e, em seguida, cloroformato de benzila (6,7 g) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas. A solução reacional foi extraída com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila = 20: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 70-1 (1,97 g) e o composto do Exemplo Preparativo 70-2 (1,72 g), respectivamente, como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 71

[132] Para uma solução de 2-metilindan-1-ona (1,02 g) em tetrahydrofurano (15 ml) foi adicionada uma solução de lítio hexametil disilazida 1M em tetrahydrofurano (8,4 ml) a -70°C, seguida por agitação à mesma temperatura por 30 minutos. Subsequentemente, 2-(3- bromopropil)-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona (2,23 g) foi adicionado à mesma, seguida por agitação na mesma temperatura por 1 hora. A solução reacional foi aquecida a 0°C, e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi então adicionada à mesma, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio e salmoura saturada e, em seguida, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila 10 : 1-1: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 71 (422 mg) como um sólido amarelo pálido.

Exemplo Preparativo 72-1 e Exemplo Preparativo 72-2

[133] Para uma solução de 6a-metil-6,6a-dihidro-1aH-indeno [1,2-b] oxireno (5,5 g) e cloroacetoneitrila (20 ml) foi adicionado ácido metanossulfônico (5,0 ml) mediante refrigeração com gelo, seguido por agitação na mesma temperatura

durante 1 hora, e, em seguida, agitação em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura reacional foi vertida em água gelada, seguida de agitação por 30 minutos e extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto sódio, e depois seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio) para obter o composto do Exemplo Preparativo 72-1 (2,73 g) como um sólido incolor, e ainda o composto do Exemplo Preparativo 72-2 (0,49 g) como um sólido marrom pálido respectivamente.

Exemplo Preparativo 73

[134] Para uma suspensão de hidreto de sódio oleoso 55% (500 mg) em tetrahidrofurano (75 ml) foi adicionada gota a gota uma solução do composto do Exemplo Preparativo 72-1 (500 mg) em tetrahidrofurano (75 ml) a 80°C durante 2 horas, seguida de agitação na mesma temperatura por 1 hora. A solução reacional foi resfriada, a água e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foram adicionadas à mesma, seguido pela extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto sódio. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 73.

Exemplo Preparativo 75

[135] Para uma solução de 3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) propanonitrila (724 mg) em metanol (10 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (148 mg) sob refrigeração com gelo, seguido de agitação na mesma temperatura por 1 hora. Para a solução reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguida de extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, o resíduo foi dissolvido em 1,4-

dioxano (20 ml), e piridínio-p-toluenossulfonato (500 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por aquecimento, sob agitação a 100°C por 3 dias. A solução reacional foi resfriada, e uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi então adicionada à mesma, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido hidrocloreico 1M e salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 75 (575 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 76

[136] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 75 (575 mg) em clorofórmio (20 ml) foram adicionados de hidrogênio carbonato de sódio (856 mg) e 75% ácido 3-cloroperbenzóico 75% (928 mg) sob refrigeração com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Para a mistura reacional foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, seguida de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 76 (629 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 77

[137] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 76 (625 mg) em 1,2-dicloroetano (100 ml) foi adicionado ácido metanossulfônico (486 mg) sob resfriamento com gelo. Após agitação na mesma temperatura por 6 horas, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M foi adicionada à mesma, seguida de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol = 10: 1), para obter o composto do Exemplo Preparativo 77 (100 mg) como um amorfo incolor.

Exemplo Preparativo 78

[138] Para uma solução de um livre do composto do Exemplo de 66 (668 mg) em tetrahydrofurano (15 ml) foi adicionado di-terc-butil dicarbonato (645 mg), seguido por agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Água foi adicionada à mesma, seguida pela extração com acetato de etila, lavagem com salmoura saturada e, em seguida, secagem sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente, hexano : acetato de etila = 100:0-60:40) para obter o composto do Exemplo Preparativo 78 (829 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 79

[139] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 78 (100 mg) em etanol (3 ml) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 6M, seguida de aquecimento sob refluxo por 5 horas. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e ao resíduo foi adicionado ácido hidrocloreto 1M (30 ml), seguido pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N, N-dimetil formamida (5 ml), e hidrocloreto de metilamina (103 mg), 1-hidróxibenzotriazol (83 mg), hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etilcarbodiimida (117 mg), e trietilamina (0,21 ml) foram adicionados em sequência, seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi adicionada com uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada e, em seguida, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e, em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio : metanol = 100:0-90: 10) para obter o composto do Exemplo Preparativo 79 (104 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 82

[140] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 78 (113 mg) em tolueno (1,5 ml) foi adicionada lentamente uma solução de hidreto de diisobutilalumínio em 1M tolueno (0,8 ml) a -70°C, seguida por agitação na mesma temperatura durante duas horas. Para a solução reacional foi adicionado lentamente metanol, seguido de agitação por 20 minutos, e da solução reacional foi então vertida em ácido hidrocloreico 1M sob resfriamento com gelo. A mesma foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada e seca em sulfato de sódio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Subsequentemente, o resíduo foi dissolvido em metanol e borohidreto de sódio (14 mg) foi adicionado sob refrigeração com gelo, seguido de agitação por 30 minutos. A solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mesma, seguida por extração com acetato de etila, lavagem com uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio e salmoura saturada e, em seguida, secagem sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol = 100:0 - 90: 10) para obter o composto do Exemplo Preparativo 82 (114 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 83

[141] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 82 (53 mg) em tetrahidrofurano (1 ml) foram adicionados hidreto de sódio oleoso 55% (8 mg) e iodeto de metila (0,1 ml) sob refrigeração com gelo, seguido de agitação em temperatura ambiente por 3 horas. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mesma, seguido por extração com acetato de etila, lavagem com salmoura saturada e, em seguida, secagem sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila = 100:0 - 80:

20) para obter o composto do Exemplo Preparativo 83 (40 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 84

[142] Para uma solução de um livre do composto do Exemplo de 16 (1,17 g) em clorofórmio (20 ml) foram adicionadas uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio (20 ml) e cloroformato de benzila (0,8 ml), seguido por agitação em temperatura ambiente por 17 horas. Clorofórmio e água foram adicionados à mesma para realizar a separação de líquidos, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e, em seguida, foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila = 100:0 - 60:40) para obter o composto do Exemplo Preparativo 84 (1,72 g) como um sólido incolor.

Exemplo Preparativo 86

[143] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 85 (250 mg) em N,N-dimetil formamida (3 ml) foi adicionado hidreto de sódio oleoso 55% (39 mg) sob refrigeração com gelo, seguido de agitação na mesma temperatura por 15 minutos. Iodeto de metila (0,069 ml) foi adicionado à mesma, seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 horas. A solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mesma, seguida por extração com clorofórmio e secagem com sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila 3: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 86 (219 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 88

[144] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 84 (1,14 g) em N-metil pirrolidona (20 ml) foram adicionadas de cianeto de zinco (388 mg),

hidróxido de cálcio (245 mg), e tetrakis (trifenilfosfina) paládio (0) (960 mg), seguido de agitação a 100°C por 3 horas. Para a solução reacional foram adicionados clorofórmio e água, os materiais insolúveis foram removidos por filtração sobre Celite, e a separação do líquido foi realizada. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio 1M e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de sódio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila = 60:40 - 30:70) para obter o composto do Exemplo Preparativo 88 (988 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 89

[145] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 84 (283 mg) em tolueno (5 ml) foram adicionados sequencialmente pirrolidino (0,07 ml), terc-butóxido de sódio (95 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipalladium (0) (19 mg), e (2-bifenil) diciclohexilfosfina (29 mg), seguido por agitação a 85°C por 5 horas. Para a mistura reacional foram adicionados água e acetato de etila para realizar a separação de líquidos, a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto sódio e seca sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel básica (eluente, hexano : acetato de etila = 9:01) para obter o composto do Exemplo Preparativo 89 (102 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 90

[146] Para uma mistura de metil (4aRS, 9bRS)-9b-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno [1,2-b] piridino-4a-carboxilato (770 mg) em tolueno (10 ml) foi adicionada uma solução de dihidreto de bis (2-metoxietoxi) de sódio e alumínio 70% em tolueno (4,2 ml), seguido por agitação a 80°C por 4 horas. Para a solução reacional foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M sob refrigeração com gelo, seguido de extração com clorofórmio, a camada orgânica foi

seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (10 ml), e cloroformato de benzila (1,5 g) e uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio (10 ml) foram adicionados ao mesmo, seguido de agitação em temperatura ambiente por uma hora. Para a solução reacional foi adicionada amônia aquosa saturada (4 ml), seguido pela extração com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila = 1: 1 - 10: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 90 (361 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 91

[147] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 90 (180 mg), em N,N-dimetil formamida (3 ml) foi adicionado hidreto de sódio oleoso a 55% (45 mg), sob refrigeração com gelo, seguido de agitação por 30 minutos em resfriamento com gelo. Iodeto de metila (0,06 ml) foi adicionado à mesma, seguido por agitação na mesma temperatura por mais uma hora, e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi então adicionada à mesma, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e, em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, hexano: acetato de etila 4 : 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 91 (167 mg) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 93

[148] Para uma solução de metil (4aRS, 9bRS)-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno [1,2-b] piridino-4a-carboxilato (200 mg) em tetrahidrofurano (4 ml) foi adicionada uma solução de brometo de metil magnésio 1 M em tetrahidrofurano (4 ml), seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 dias.

Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada o efeito, seguida por extração com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol = 10: 1), para obter o composto do Exemplo Preparativo 92 (102 mg) como um amorfo incolor.

Exemplo Preparativo 94

[149] Para uma solução de metil (4aRS, 9bRS)-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridino-4a-carboxilato (2,0 g) em metanol (10 ml) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5 M, seguida por agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Ácido hidrolórico concentrado (12 ml) foi adicionado à mesma mediante refrigeração com gelo e seguido por agitação adicional por 30 minutos, e o precipitado resultante foi coletado por filtração para obter o composto do Exemplo Preparativo 94 (1,68 g), como um pó esbranquiçado.

Exemplo Preparativo 95

[150] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 94 (400 mg) em N,N-dimetil formamida (10 ml) foram adicionados em sequência hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etilcarbodiimida (497 mg), 1-hidróxibenzotriazol (233 mg), piperidino (295 mg), e trietilamina (350 mg). Após agitação do líquido reacional à temperatura ambiente por 6 horas, uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada e o precipitado resultante foi coletado por filtração para obter o composto do Exemplo Preparativo 95 (388 mg) como um pó incolor.

Exemplo Preparativo 99

[151] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 38 (510 mg) e iodeto de metila (0,24 ml) em N,N-dimetil formamida (10 ml) foi adicionado 55% de hidreto de sódio oleoso (133 mg), seguido por agitação em temperatura ambiente por 1 hora. Para a solução reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de

cloreto de amônio, seguida de extração com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (clorofórmio: metanol = 30: 1) para obter o composto do Exemplo Preparativo 99 (536 mg) como um sólido viscoso incolor.

Exemplo Preparativo 100

[152] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 40 (650 mg) e trietilamina (363 ml) em metanol (50 ml) foi adicionado 10% de carbono suportado em paládio com um teor de água de 50% (500 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente por 22 horas a pressão normal em uma atmosfera hidrogênio. Os materiais insolúveis foram removidos por filtração através de Celite, e o filtrado foi submetido à separação líquida com água e acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 100 (395 mg) como um sólido incolor.

Exemplo Preparativo 101

[153] Para uma suspensão de 3-metil-(2-metóxi fenil)-3-oxopropanoato (5,08 g) e carbonato de potássio (5,0 g) em tetrahidrofurano (50 ml) foi adicionado iodeto de etila (2,5 ml), seguido por agitação a 80°C por 13 horas. Para a mistura reacional foi adicionada água, seguida por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, n-hexano: acetato de etila) para obter o composto do Exemplo Preparativo 101 (4,51 g) como uma substância amarelada oleosa.

Exemplo Preparativo 102

[154] Para uma solução mista do composto do Exemplo Preparativo 101

(4,51 g) em tetrahidrofurano (40 ml) e terc-butanol (20 ml) foram adicionados butóxido de terc-potássio (500 mg) e acrilonitrila (1,8 ml) sob refrigeração com gelo, seguido por agitação na mesma temperatura durante 1 hora, e adicionalmente em temperatura ambiente por 5 horas. Para a solução reacional foi adicionada uma solução saturada de cloreto amônio aquoso, seguida de extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e, em seguida, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluentes, hexano: acetato de etila), para obter o composto do Exemplo Preparativo 102 (4,37 g) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 103

[155] Uma solução do composto do Exemplo Preparativo 102 (4,36 g), em cloreto de lítio (2,0 g) e em dimetilsulfóxido (40 ml) foi agitada a 150°C por 3 horas, e cloreto de lítio (2,0 g) foi adicionado à mesma, seguida de agitação na mesma temperatura por 3 horas. A solução reacional foi resfriada, ácido hidrocloreico 1M foi adicionado à mesma, seguido de agitação por um tempo e extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, n-hexano: acetato de etila) para obter o composto do Exemplo Preparativo 103 (3,1 g) como uma substância oleosa amarelada.

Exemplo Preparativo 104

[156] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 103 (3,1 g) em clorofórmio (50 ml) foi adicionada uma solução de tribrometo de boro 1,0 M em diclorometano (15 ml) mediante refrigeração com gelo, seguido por agitação à mesma temperatura por 1 hora. Para a solução reacional foram adicionadas água e solução aquosa saturada cloreto de amônio, seguida de extração com clorofórmio, e

a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, n-hexano: acetato de etila) para obter o composto do Exemplo Preparativo 104 (1,52 g) como uma substância oleosa amarelada.

Exemplo Preparativo 105

[157] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 104 (1,51 g) e piridina (5 ml) em cloreto de metileno (30 ml) foi adicionado anidrido trifluorometassulfônico (0,15 ml) sob refrigeração com gelo, seguido de agitação à mesma temperatura por 1 hora e ainda à temperatura ambiente por 19 horas. Para a solução reacional foram adicionados água e ácido hidrocloreico 1M sob refrigeração com gelo, seguido de extração com clorofórmio, e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, n-hexano: acetato de etila) para obter o composto do Exemplo Preparativo 105 (2,37 g) como uma substância oleosa incolor.

Exemplo Preparativo 106

[158] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 105 (1,24 g) em N,N-dimetil formamida (20 ml) foi adicionado 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undeceno (1,6 ml), seguido por agitação a 80°C por 2 horas. A reação foi resfriada, e água e ácido hidrocloreico 1M foram adicionados em seguida à mesma, seguido pela extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, n-hexano: acetato de etila) para obter o composto do Exemplo Preparativo 106 (350 mg), como um sólido amarelo pálido.

Exemplo Preparativo 107

[159] Para uma solução de 4-bromobenzenotiol (5,0 g) e 2-bromopropionato

de etila (4,0 ml) em N,N-dimetil formamida (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio (4,4 g), seguido por aquecimento e agitação a 60°C por 4 horas. A reação foi resfriada, a água foi então adicionada para à mesma, seguido por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 107 (8,2 g) como uma substância oleosa amarela.

Exemplo Preparativo 108

[160] Para uma solução mista do composto do Exemplo Preparativo 107 (5,15 g) em etanol (25 ml), tetrahidrofurano (25 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquoso 1M (70 ml), seguido por agitação em temperatura ambiente por 3 dias. Para a solução reacional foi adicionado ácido hidrocloreico 1M (100 ml), seguido pela extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do Exemplo Preparativo 108 (4,24 g) como um sólido incolor.

Exemplo Preparativo 109

[161] Para o composto do Exemplo Preparativo 108 (2,17 g) foi adicionado ácido trifluorometassulfônico (50 g), seguido por agitação a 80°C por 30 minutos. A reação foi resfriada e depois vertida em água gelada, seguida de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e hidrogênio, em seguida foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; metanol: clorofórmio) para obter o composto do Exemplo Preparativo 109 (715 mg) como uma substância oleosa marrom-avermelhada.

Exemplo 1

[162] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 39 (879 mg) em tetrahydrofurano (15 ml) foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (400 mg), seguido por aquecimento e agitação a 60°C por 3 horas. Após o término da reação, a solução foi resfriada com gelo, e água (0,4 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% (0,4 ml) e água (1,2 ml) foram adicionadas em sequência à mesma. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Sulfato de magnésio anidro foi adicionado à mesma, seguido por agitação e, em seguida, filtração com Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter (4aRS, 9bRS)-4-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (817 mg) como uma substância oleosa e incolor. Esta foi feita em um hidrocloreto por um método convencional, lavada com acetato de etila, e colhida por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-4-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 13

[163] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 100 (472 mg) em tetrahydrofurano (10 ml) foi adicionada uma solução de complexo tetrahydrofurano borano 1,02 M em tetrahydrofurano (6,6 ml), seguido por agitação a 80°C por 2 horas e, em seguida, resfriamento em temperatura ambiente. Para a mistura reacional foi adicionado piperidino (2,0 ml), seguido por agitação a 60°C por 2 horas. Em seguida, foi adicionada água à mesma, seguida pela extração com acetato de etila, e lavagem com uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, água, e salmoura saturada. Após a secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (4aRS, 9bRS)-4-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-[1] benzotieno [3,2-b] piridino (396 mg) como uma substância oleosa. Esta foi feita em um hidrocloreto por um método convencional, lavada com acetato de etila e, em seguida, colhida por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-4-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-[1] benzotieno [3,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 22

[164] Para uma mistura do composto do Exemplo de Preparativo 38 (42,5 g) em tolueno (600 ml) foi adicionado lentamente, gota a gota, uma solução de um dihidreto bis(2 metoxietoxi) alumínio de sódio 70% em tolueno (182 g) mediante resfriamento com gelo. Após a completação da adição gota a gota, a mistura foi aquecida e agitada a 60°C por 4 horas. Após o término da reação, uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M foi adicionada lentamente, gota a gota sob resfriamento com gelo. A mistura foi extraída com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, seguido de extração duas vezes com ácido hidrocloreto 2 M (150 ml). A camada aquosa foi basificada por hidróxido de sódio, seguida por extração com tolueno e secagem sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (4aRS, 9bRS)-4-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (34 g) como uma substância oleosa. Esta foi feita em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com acetato de etila, e colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-4a-metil-2, 3,4,4 a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 26-1 e Exemplo 26-2

[165] O composto do Exemplo Preparativo 95 (388 mg) foi suspenso em tetrahidrofurano (5 ml), e uma solução de um complexo tetrahidrofurano borano em tetrahidrofurano (2 ml) foi adicionado à mesma. Após a agitação a 60°C por 5 horas, uma solução de cloreto de hidrogênio 10% em metanol foi adicionada à mesma mediante refrigeração com gelo seguido por agitação a 60°C por mais 1 hora. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M foi adicionada à mesma sob refrigeração com gelo, seguido de extração com clorofórmio. Após a secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica gel básica (eluente, n-hexano: acetato de etila = 10: 1- 4:01) para obter (4aRS, 9bSR)-4a- (piperidina-1-ilmetil) - 2,3,4,4 a, 5,9 b-hexahidro-1H-indeno [1.2-b] piridino (66 mg) e (4aRS, 9bSR)-4a- (piperidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,4a, 5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (182 mg), respectivamente. Estas foram feitas cada em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com 2-propanol/acetato de etila, e colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bSR)-4a-(piperidina-1-ilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino [Exemplo 26-1] e hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-4a- (piperidina-1-ilcarbonil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino [Exemplo 26-2], respectivamente, como um pó incolor.

Exemplo 30

[166] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 63-2 (135 mg) em tetrahidrofurano (5 ml) foi adicionada hidreto de alumínio e lítio (100 mg) sob refrigeração com gelo, seguido por agitação em temperatura ambiente por 6 horas. Para a solução reacional foram sequencialmente adicionadas água (0,1 ml), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% (0,1 ml) e água (0,3 ml), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 dias. Sulfato de magnésio anidro foi adicionado à mesma, seguido por filtração através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; metanol : clorofórmio: amônia aquosa saturada = 20: 1: 0,1) para obter uma substância oleosa incolor (34 mg). Esta foi feita em um hidrocloreto de um método convencional, lavado com acetato de etila, e colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (3aRS, 8bSR)-3-fenil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2-b] pirrol (30 mg) como um pó incolor.

Exemplo 31

[167] Para uma suspensão mista de níquel Raney que foi suficientemente lavada com água em água (20 ml) / metanol (45 ml) foi adicionada uma solução do

composto do Exemplo Preparativo 2 (1,77 g) em metanol (45 ml), seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite em pressão normal mediante uma atmosfera hidrogênio. A suspensão da reação foi filtrada através de Celite, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; metanol : clorofórmio: amônia aquosa saturada = 10 : 1: 0,1) para obter uma substância oleosa (415 mg). Esta foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (40 ml), e triacetoxiborohidreto de sódio (848 mg) foi adicionado à mesma, seguido por agitação à temperatura ambiente por 2 dias. Para a mistura reacional foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, seguida por extração com clorofórmio e secagem com sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol: amônia aquosa saturada = 20: 1:0,1 - 10: 1:0,1) para obter (4aRS, 9bSR)-4a-etil-2,3,4,4a, 5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (183 mg) como uma substância oleosa. Este foi feito em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com acetato de etila e colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bSR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 34-1 e Exemplo 34-2

[168] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 59 (240 mg) em 1,2-dicloroetano (4 ml) foi adicionado tri-n-butil fosfina (190 mg), seguido de agitação em temperatura ambiente por 1 hora. Ácido acético (0,27 ml) e triacetoxiborohidreto de sódio (299 mg) foram adicionados à mesma, seguido de agitação a 50°C por 3 horas. A solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada à mesma, seguida por extração com clorofórmio, secagem sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de base de sílica gel (eluente, n-hexano : acetato de etila = 4:01 - 2: 1) para obter (3aRS, 7aSR, 11bRS)-

2,3,4,5,6,7,7a, 11b-octahidro-1H-fluoreno [9,8a-b] pirrol (24 mg), e (3aRS, 7aSR, 11bRS)-1-etil-2, 3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno[9,8a-b]pirrol (52 mg). Estas foram feitas cada uma em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com acetato de etila, e colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (3aRS, 7aSR, 11bRS)-2,3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno [9,8a-b] pirrol (8 mg) [Exemplo 34-1] e hidrocloreto de (3aRS, 7aSR,11bRS)-1-etil-2,3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno[9,8a-b] pirrol (39 mg) [Exemplo 34-2], respectivamente, como um pó incolor.

Exemplo 36

[169] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 60 (475 mg) em éter dietílico (5 ml) foi adicionada tri-n-butil fosfina (0,545 ml) em temperatura ambiente, seguida por agitação na mesma temperatura por 1 hora. Uma solução de um complexo de trifluoreto de boro e éter dietílico (0,559 ml) e metil lítio 1M em éter dietílico (6,62 ml) foi adicionada à mesma sob refrigeração com gelo, seguida de agitação na mesma temperatura por 3 horas. Para a solução reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, seguido por extração com clorofórmio e secagem sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente, n-hexano : acetato de etila = 4: 1 - 2: 1) para obter (3aRS, 8bSR)-3a,8b-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2-b] pirrol como uma substância oleosa incolor. Este foi feito em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com n-hexano/acetato de etila e, em seguida, colhido por filtração para obter hidrocloreto de (3aRS, 8bSR)-3a,8b-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2-b] pirrol (80 mg) como um pó incolor.

Exemplo 37

[170] Uma suspensão de níquel Raney (2 ml) foi suficientemente lavada com água, uma solução do composto do Exemplo Preparativo 1 (1,99 g) em metanol (50 ml) foi adicionado à mesma. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por dois

dias mediante uma atmosfera de hidrogênio e filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico (50 ml), e um complexo de trifluoreto de boro e éter dietílico (1,85 g) foi adicionado à mesma sob resfriamento com gelo. Uma solução de éter dietílico em metil lítio 1M (30 ml) também foi adicionada na mesma temperatura, seguida de agitação em temperatura ambiente por 3 horas. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M foi adicionada à mesmas, seguida de extração com clorofórmio e secagem com sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol : amônia aquosa saturada = 20: 1:0,1) e, em seguida, por cromatografia em coluna de base de sílica gel (eluente, n-hexano: acetato de etila = 10: 1 -2: 1) para obter (4aRS, 9bSR)-4a, 9b-dimetil-2, 3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (746 mg) como um substância oleosa incolor. Este foi feito em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com acetato de etila, e recolhido por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bSR)-4, 9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 38-1 e Exemplo 38-2

[171] O composto do Exemplo Preparativo 65 (404 mg) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (20 ml), e titâniotetraisopropóxido (528 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação a 60°C por 3 horas. Após o resfriamento em temperatura ambiente, triacetoxiborohidreto de sódio (788 mg) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M foi adicionada ao mesmo, seguido por filtração através de Celite, e o filtrado foi extraído com clorofórmio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol: amônia aquosa saturada = 10: 1:0,1) para obter (5aRS, 10bRS)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-

octahidroindeno [1,2-b] azepino (27 mg) e (5aRS, 10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno [1, 2-b] azepino (185 mg). Estes foram feitos cada um em um hidrocloreto por um método convencional, lavados com acetato de etila, e colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (5aRS, 10bRS)-5-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno [1,2-b] azepino [Exemplo 38-1] e hidrocloreto de (5aRS, 10bSR)-5-metil-1,2,3,4,5,5a, 6,10b-octahidroindeno [1,2-b] azepino [Exemplo 38-2], respectivamente, como um pó incolor.

Exemplo 39

[172] O composto do Exemplo Preparativo 71 (552 mg) foi dissolvido em ácido acético (10 ml) e ácido hidrocloreto concentrado (2,5 ml) foi adicionado ao mesmo, seguido de aquecimento sob refluxo. A mistura reacional foi neutralizada pela adição de uma quantidade em excesso de uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, extraída com acetato de etila. Após a lavagem com salmoura saturada e secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol, e borohidreto de sódio foi adicionado à mesma sob refrigeração com gelo, seguida de agitação na mesma temperatura por 30 minutos. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada à mesma para finalizar a reação e, em seguida, uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada à mesma, seguida por extração com acetato de etila. Após a secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel básica (eluente, n-hexano : acetato de etila = 10: 1-2: 1) para obter (4aRS, 9bSR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (164 mg) como uma substância oleosa. Este foi feito em um hidrocloreto por um método convencional, lavado com acetato de etila, e recolhido por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bSR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 40-1 e Exemplo 40-2

[173] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 57 (1,27 g) em cloreto de metileno (20 ml) foi adicionada uma solução de cloreto de metileno em tribrometo de boro 1M (12,4 ml) sob refrigeração com gelo, seguida de agitação em temperatura ambiente por 3 horas. Para a solução reacional foi adicionada água, seguida por extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetil formamida (20 ml), e azida de sódio (809 mg) foi adicionada ao mesmo à temperatura ambiente, seguido por agitação durante 3 dias. Para a solução reacional foi adicionada água, seguida por extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Além disso, o resíduo foi dissolvido em metanol (20 ml) e tri-n-butil fosfina (2,3 ml) foi adicionada ao mesmo, seguido por agitação durante a noite. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e extraído duas vezes com ácido hidrocloreico 1M (20 ml). A camada aquosa foi basificada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, foi extraída com clorofórmio, e seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Posteriormente, o resíduo foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (20 ml), ácido acético (1,78 ml) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetoxiborohidreto de sódio (2,64 g) foi adicionado ao mesmo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e extraído duas vezes com ácido hidrocloreico 1M (20 ml). A camada aquosa foi basificada adicionando uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, foi extraída com clorofórmio e seca sobre sulfato de magnésio anidro, e

o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel básica (eluente, n-hexano : acetato de etila = 2: 1 - 1: 1) para obter (3aRS, 8bSR)-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2-b] pirrol (172 mg) como uma substância oleosa incolor e adicionalmente uma mistura de produtos de aminocetona (242 mg) como uma substância oleosa. Além disso, a mistura de aminocetona foi dissolvida em 1,2-dicloroetano (10 ml), ácido acético (0,36 ml) foi adicionado à mesma, seguido por aquecimento e agitação a 80°C por 30 minutos, e triacetoxiborohidreto de sódio (2,64 g) foi adicionado à mesma, seguido por aquecimento e agitação na mesma temperatura por 2 horas. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e extraído duas vezes com ácido hidrocloreto 1M (20 ml). A camada aquosa foi basificada pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, foi extraída com clorofórmio e seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel básica (eluente, n-hexano : acetato de etila = 2: 1 - 1: 1) para obter (3aRS, 8bSR)-1-etil-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2-b] pirrol (99 mg) como uma substância oleosa incolor. O produto obtido foi feito cada um em hidrocloreto por um método convencional, lavado com acetato de etila, e coletado por filtração para obter hidrocloreto de (3aRS, 8bSR)-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2-b] pirrol [Exemplo 40-2] e hidrocloreto de (3aRS, 8bSR)-1-etil-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno [1,2 -b]pirrol [Exemplo 40-1], respectivamente, como um pó incolor.

Exemplo 41

[174] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 99 (229 mg) em tetrahidrofurano (2 ml) foi adicionado tetracloreto de titânio (201 mg) a -20°C, seguido de agitação na mesma temperatura por 30 minutos e uma solução de brometo de metil magnésio 1,4 M em tetrahidrofurano / tolueno foi adicionada gota a

gota à mesma. O líquido reacional foi lentamente aquecido em temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, foi aquecida e agitada a 60°C durante a noite. Para a mistura reacional foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 30%, a mistura foi então filtrada através de Celite, e o filtrado foi extraído com cloreto de metileno. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente; clorofórmio: metanol: amônia aquosa saturada = 10:1:0,1) para obter (4aRS, 9bRS) -1,2,2,4a-tetrametil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (19 mg) como uma substância oleosa. Esta foi feita em um sal usando uma quantidade equivalente de ácido metanossulfônico por um método convencional, lavada com acetato de etila, e colhida por filtração para obter (4aRS, 9bRS)-1,2,2,4a-tetrametil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino metanossulfonato (15 mg) como um pó esbranquiçado.

Exemplo 42

[175] Para uma solução de (4aRS, 9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (140 mg) em tetrahidrofurano (3 ml) foram adicionadas uma solução de formol a 35% (0,55 ml) e ácido fórmico (0,3 ml), e a mistura foi agitada a 80°C por 1 hora. Uma quantidade excessiva de uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio foi adicionada à mesma para a neutralização, seguida de extração com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter uma substância oleosa (150 mg). Esta foi feita em um metanossulfonato usando uma quantidade equivalente de ácido metanossulfônico por um método convencional, lavada com acetato de etila, e colhidos por filtração para obter (4aRS, 9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino metanossulfonato (193 mg) na forma de pó incolor.

Exemplo 59

[176] Para uma solução de (4aRS, 9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (140 mg) e acetona (217 mg) em 1,2-dicloroetano foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (792 mg), seguido por agitação à temperatura ambiente durante 3 dias. Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M foi adicionada à mesma, seguida de extração com clorofórmio, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (4aRS, 9bRS)-1-isopropil-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (138 mg) como uma substância oleosa. Esta foi feita em um sal usando uma quantidade equivalente de ácido metanossulfônico por um método convencional, foi lavada com acetato de etila, e colhida por filtração para obter (4aRS, 9bRS)-1-isopropil-4a-metil-2,3,4, 4,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino metanossulfonato (95 mg) como um pó incolor.

Exemplo 62

[177] Para uma solução de (4aRS, 9bRS)-4a-metil-2, 3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (140 mg) em 1,2 dicloroetano (3 ml) foram adicionados ácido acético (0,214 ml) e triacetoxiborohidreto de sódio (1,1 g), seguido por aquecimento e agitação a 70°C por 3 horas. A solução reacional foi basificada adicionando uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M, extraída com clorofórmio e seca sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (4aRS, 9bRS)-1-etil-4a-metil- 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (105 mg) como uma substância oleosa. Esta foi feita em um hidrocloreto por um método convencional, lavada com acetato de etila, e colhida por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-1-etil-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro -1H-indeno [1,2-b] piridino (108 mg) como um pó incolor.

Exemplo 63

[178] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 70-1 (1,97 g) em metanol (30 ml) foi adicionado carbono suportado em paládio 10% (300 mg),

seguido por agitação à temperatura ambiente durante 4 horas à pressão normal mediante uma atmosfera de hidrogênio. Após a filtração através de Celite, o filtrado foi concentrado para obter (4aRS, 9bRS)-4a, 9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino (1,17 g) como uma substância oleosa. Esta foi feita em um hidrocloreto por um método convencional, lavada com acetato de etila e colhida por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-4a,9b-dimetil-2, 3,4,4 a,5,9 b-hexahidro-1H -indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 73

[179] Para uma solução do composto do Exemplo Preparativo 83 (40 mg) em acetato de etila (3 ml) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio 4M em acetato de etila (1 ml), seguida por agitação durante 3 dias. A solução reacional foi extraída com água, basificada pela adição de carbonato e extraída com acetato de etila. Após a lavagem com salmoura saturada e secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter (4aRS, 9bRS)-4a-etil-8-(metoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro -1H-indeno [1,2-b] piridino (23 mg) como uma substância oleosa. Este foi feito em fumarato usando uma quantidade equivalente de ácido fumárico por um método convencional, lavado com acetonitrila, e coletado por filtração para obter hidrocloreto de (4aRS, 9bRS)-4a-etil-8-(metoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino como um pó incolor.

Exemplo 78-1 e Exemplo 78-2

[180] (4aRS, 9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino foi feito em um sal usando uma quantidade equivalente de monohidrato de ácido (+)-dibenzoílo D-tartárico, cristalização de acetona foi repetida três vezes para realizar a resolução óptica e, em seguida, o produto foi feito livre por um método convencional para obter (-)-(4aR, 9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b] piridino [Exemplo 78-1], tal como uma substância oleosa incolor. (93% e.e.)

[181] Da mesma forma, a resolução óptica foi realizada utilizando ácido (-)-

dibenzoílo-L-tartárico monohidratado para obter um enantiômero do composto do Exemplo 78-1, (+)-(4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino [Exemplo 78-2]. (97% e.e.)

[182] A pureza óptica foi medida por HPLC sob a condição de seguir.

[coluna: CHIRALCEL OD-RH (4,6 x150 mm), eluente: acetonitrila / solução aquosa de KPF6 0,1 M = 35/65, taxa de fluxo: 0,5 ml / min., comprimento de onda UV: 210 nm, tempo de retenção: 7,6 min. (forma (+)), 8,7 min. (forma (-))]

Exemplo 79-1 e Exemplo 79-2

[183] (4aRS, 9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b]piridino foi feito em um sal usando uma quantidade equivalente de monohidrato de ácido (+)-dibenzoílo D-tartárico, a recristalização de acetato de etila foi repetida três vezes para realizar a resolução óptica e, em seguida, o produto foi feito livre por um método convencional para obter (-)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino [Exemplo 79-1], tal como uma substância oleosa incolor (96% e.e.).

[184] Da mesma forma, a resolução óptica foi realizada utilizando monohidrato de ácido (-)-dibenzoílo-L-tartárico para obter um enantiômero do composto do Exemplo (+)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino [Exemplo 79-2]. (97% e.e.).

[185] A pureza óptica foi medida por HPLC sob a condição de seguir.

[coluna: CHIRALCEL OD-RH (4,6 x150 mm), eluente: acetonitrila / solução aquosa de KPF6 0,1 M = 35/65, taxa de fluxo: 0,5 ml / min., comprimento de onda UV: 210 nm, tempo de retenção: 9,46 min. (Forma (+)), 12,29 min. (Forma (-))]

Exemplo 80-1 e 80-2 Exemplo

[186] (4aRS, 9bRS)-4, 9b-dimetil-2, 3,4,4 a, 5,9 b-hexahidro-1H-indeno [1,2-b]piridino foi feito em um sal usando uma quantidade equivalente de ácido (-) -di-p-toluoil-L-tartárico, a recristalização de acetato de etila e metanol a partir de então foi

conduzida para realizar a resolução óptica e, em seguida, o produto foi feito livre de por um método convencional para obter (-)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino [Exemplo 80-1], como uma substância oleosa incolor (98% e.e.).

[187] Da mesma forma, a resolução óptica foi realizada utilizando ácido (+)-di-p-toluoil-D-tartárico para obter um enantiômero do composto do Exemplo 80-1, (+)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino [Exemplo 80-2] (98% e.e.).

[188] A pureza óptica foi medida por HPLC sob a condição de seguir.

[coluna: CHIRALCEL OD-RH (4,6 x150 mm), eluente: acetonitrila / solução aquosa de KPF6 0,1 M = 35/65, taxa de fluxo: 0,5 ml / min., comprimento de onda UV: 210 nm, tempo de retenção: 7,92 min. (Forma (+)), 9,72 min. (Forma (-))].

Exemplo 81

[189] (-)-(4aR,9bR)-4a-Metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino foi feito em um hidrocloreto por um método convencional, e então recristalizado a partir de acetato de etila / etanol para obter hidrocloreto de (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino como um cristal incolor.

Exemplo 82

[190] (+)-(4aS,9bS)-4a-Metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino foi feita em um hidrocloreto por um método convencional e, em seguida, foi recristalizado a partir de acetato de etila / etanol para obter hidrocloreto de (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino como um cristal incolor.

Exemplo 83-1 e Exemplo 83-2

[191] (-)-(4aR*,9bR*)-4a-Etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino e (+)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino foram,

cada um, feitos em um hidrocloreto por um método convencional, lavados com acetato de etila e, em seguida, colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino e um enantiômero do mesmo, respectivamente, como um pó incolor.

Exemplo 84-1 e 84-2 Exemplo

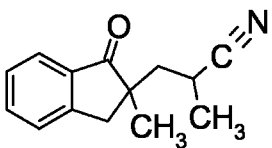
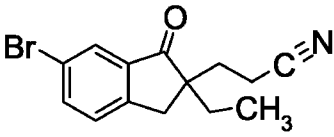
[192] (-)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-Dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino e (+)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino foram, cada um, feitos em um hidrocloreto por um método convencional, lavados com acetato de etila e, em seguida, colhidos por filtração para obter hidrocloreto de (4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino e um enantiômero do mesmo, respectivamente, como um pó incolor.

[193] As fórmulas químicas estruturais dos Compostos dos Exemplos Preparativos são mostradas na Tabela 4 a Tabela 12 abaixo. Além disso, as fórmulas químicas estruturais dos Compostos dos Exemplos são mostradas na Tabela 13 a Tabela 25 abaixo.

[194] Além disso, os processos de produção e dados físicos dos compostos dos Exemplos Preparativos são mostrados na Tabela 26 a Tabela 29 abaixo. Além disso, os processos de produção e dados físicos dos compostos dos Exemplos são mostrados na Tabela 30 a Tabela 38 abaixo.

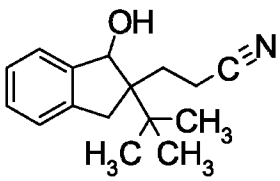
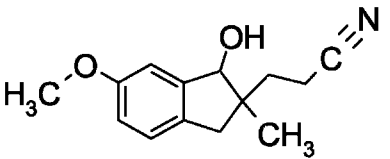
[Tabela 4]

Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	

8	 <chem>CC(C#N)CC1(C)C(=O)c2ccccc12</chem>	16	 <chem>CC(C#N)CC1(C)C(=O)c2ccc(Br)cc12</chem>
---	---	----	--

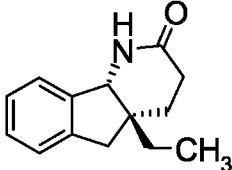
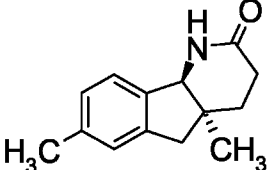
[Tabela 5]

Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	

24	 <chem>CC1(C)C(C#N)CC2C(C1)C=CC=C2O</chem>	32	 <chem>COc1ccc2c(c1)C(C#N)CC2(C)C=CC=C2O</chem>
----	--	----	--

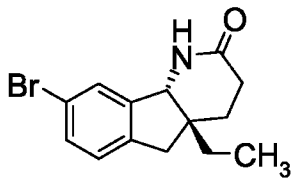
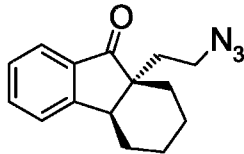
[Tabela 6]

Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
33		40	
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	
38		45	

39	 <chem>CN1CCCC1c2ccccc2</chem>	46	 <chem>CN1CCCC1c2ccc(C)cc2</chem>
----	--	----	--

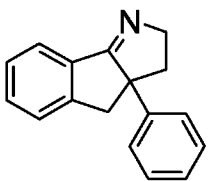
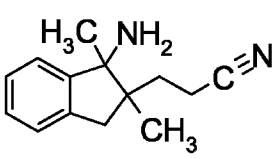
[Tabela 7]

Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
47		53	
48		54	
49		55	
50		56	
51-1		57	
51-2		58	

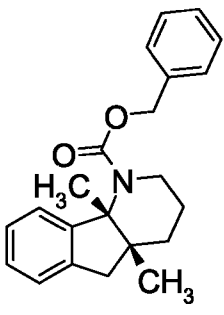
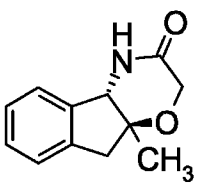
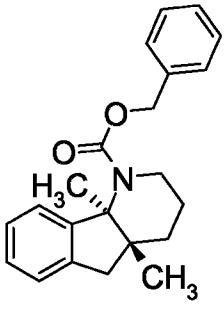
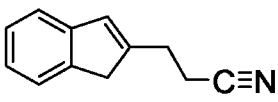
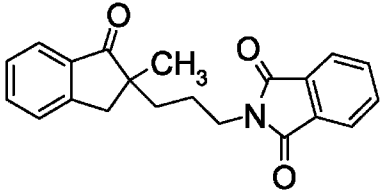
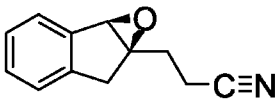
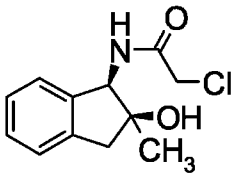
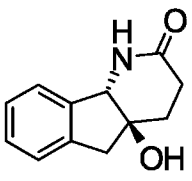
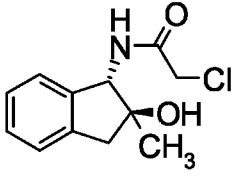
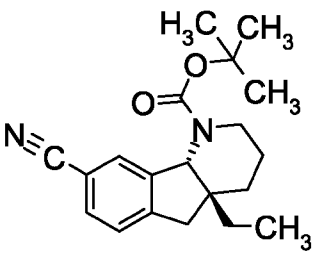
52		59	
----	---	----	--

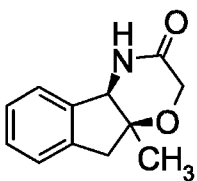
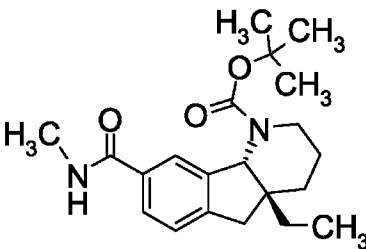
[Tabela 8]

Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
60		64	
61		65	
62-1		66	
62-2		67	
63-1		68	

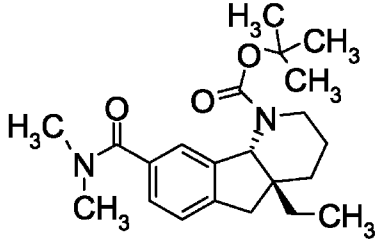
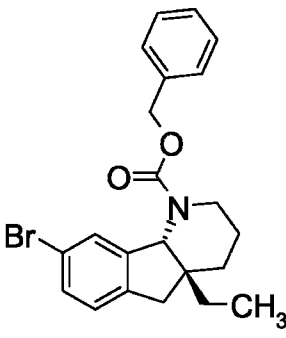
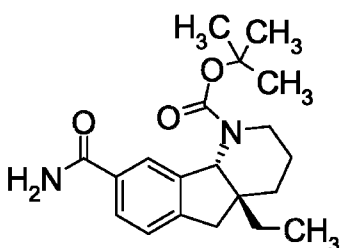
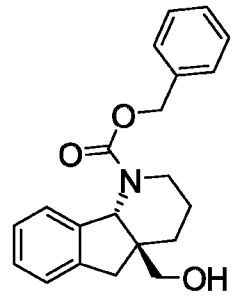
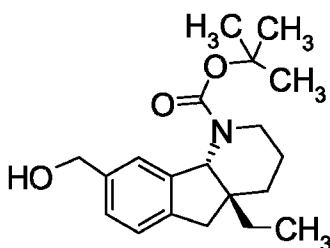
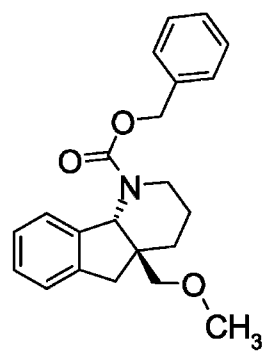
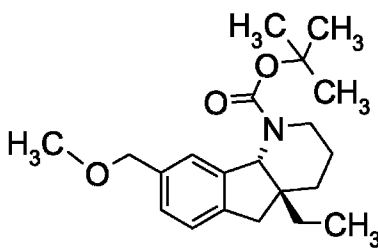
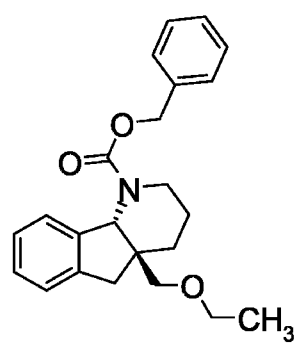
63-2	 <chem>c1ccc(cc1)C2CNCC2c3ccccc3</chem>	69	 <chem>CC1(C)C(C#N)CCN1C2Cc3ccccc3C2</chem>
------	--	----	---

[Tabela 9]

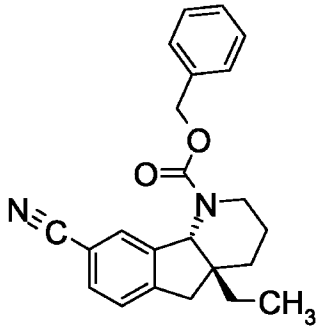
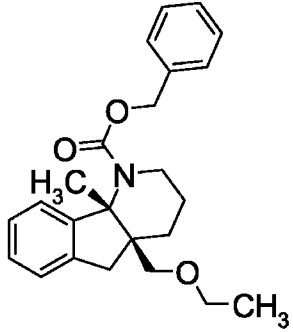
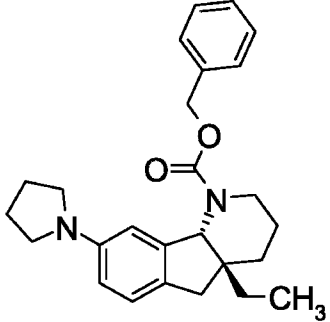
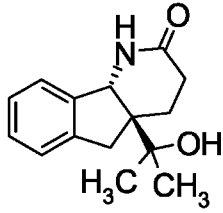
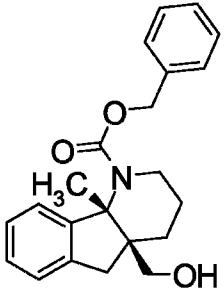
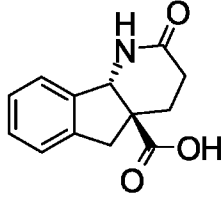
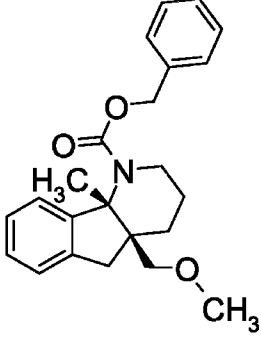
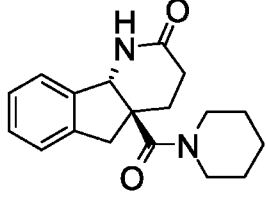
Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
70-1		74	
70-2		75	
71		76	
72-1		77	
72-2		78	

73		79	
----	---	----	--

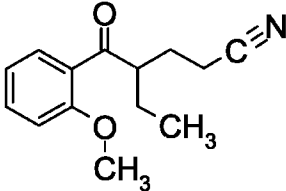
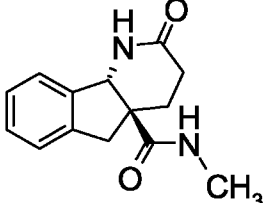
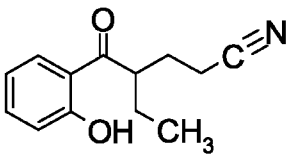
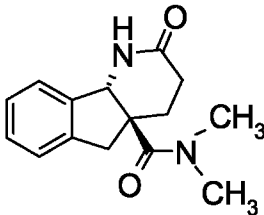
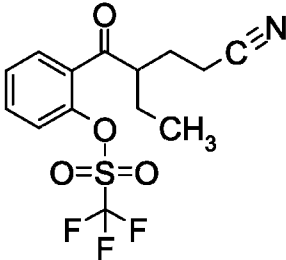
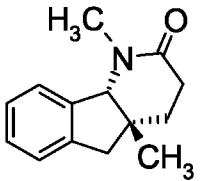
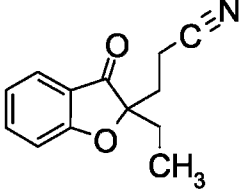
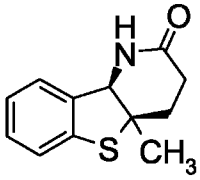
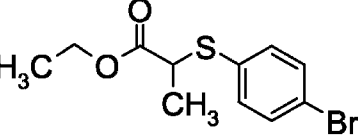
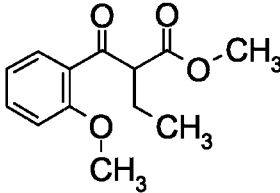
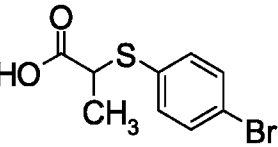
[Tabela 10]

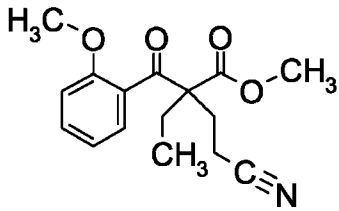
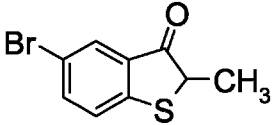
Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
80		84	
81		85	
82		86	
83		87	

[Tabela 11]

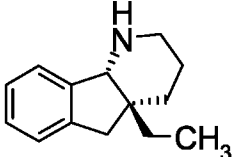
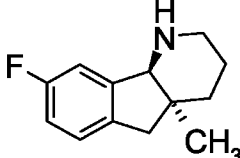
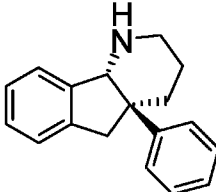
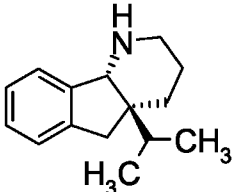
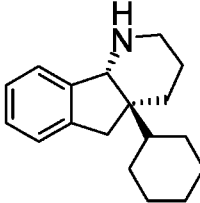
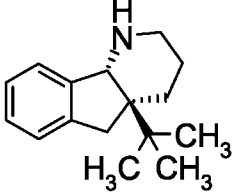
Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
88		92	
89		93	
90		94	
91		95	

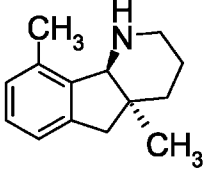
[Tabela 12]

Px	ESTRUTURA	Px	ESTRUTURA
96		103	
97		104	
98		105	
99		106	
100		107	
101		108	

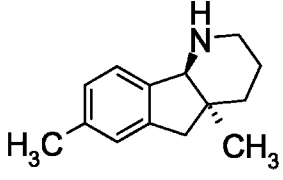
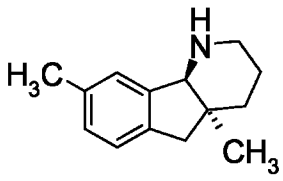
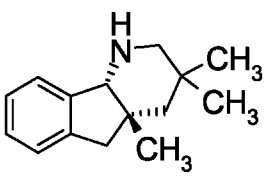
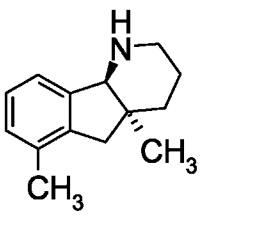
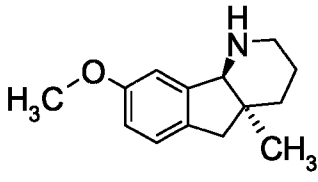
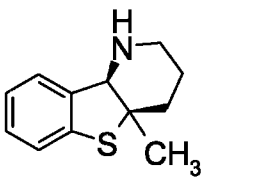
102	 <chem>COC(=O)C(C)(C#N)C(=O)c1ccc(OC)cc1</chem>	109	 <chem>CC1=C(C(=O)O1)c2ccc(Br)cc2</chem>
-----	---	-----	---

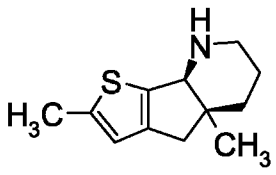
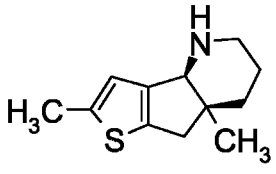
[Tabela 13]

Ex	ESTRUTURA	Sal
1		CL
2		CL
3		CL
4		CL
5		CL
6		CL

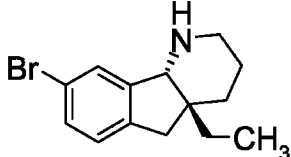
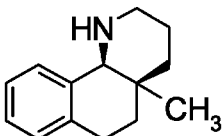
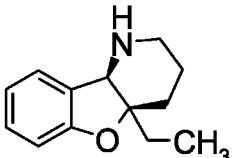
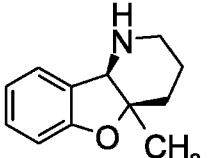
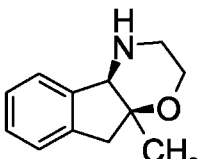
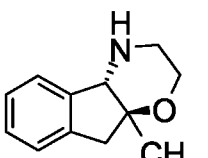
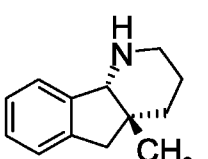
7	 <chem>CN1CCC[C@H]1C2=CC=CC=C2C</chem>	CL
---	--	----

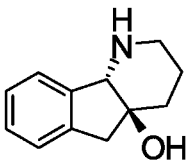
[Tabela 14]

Ex	ESTRUTURA	Sal
8	 <chem>Cc1ccc2c(c1)[C@H]3NCCCC[C@@H]2C3</chem>	CL
9	 <chem>Cc1ccc2c(c1)[C@H]3NCCCC[C@@H]2C3</chem>	CL
10	 <chem>C[C@H]1N(C)CC[C@@H]1C2=CC=CC=C2</chem>	CL
11	 <chem>C[C@H]1NCCCC[C@@H]1C2=CC=CC=C2</chem>	CL
12	 <chem>COc1ccc2c(c1)[C@H]3NCCCC[C@@H]2C3</chem>	CL
13	 <chem>C[C@H]1NCCCC[C@@H]1C2=CC=CC=C2</chem>	CL

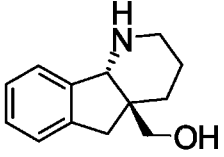
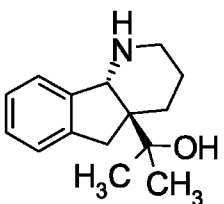
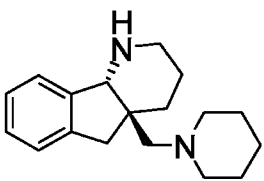
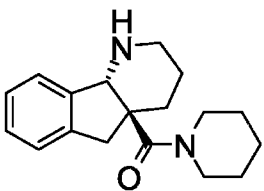
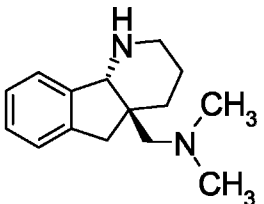
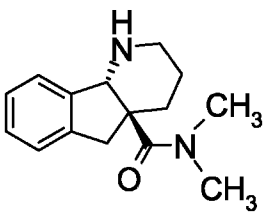
14		CL
15		CL

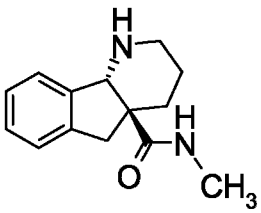
[Tabela 15]

Ex	ESTRUTURA	Sal
16		CL
17		CL
18		CL
19		CL
20		CL
21		CL
22		CL

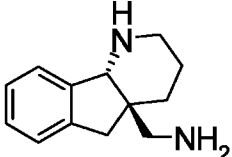
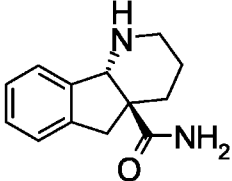
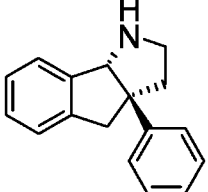
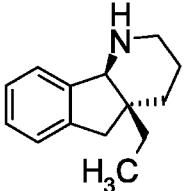
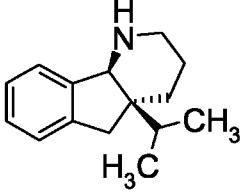
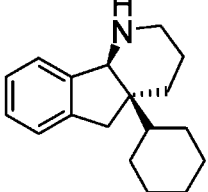
23	 <chem>C1CCNCC1[C@H](O)[C@@H](O)C2=CC=CC=C2</chem>	CL
----	--	----

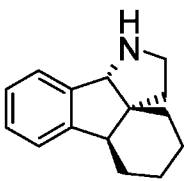
[Tabela 16]

Ex	ESTRUTURA	Sal
24	 <chem>C1CCN1[C@H]2Cc3ccccc3[C@@H]2O</chem>	CL
25	 <chem>CC1(C)CCN1[C@H]2Cc3ccccc3[C@@H]2O</chem>	CL
26-1	 <chem>C1CCN1[C@H]2Cc3ccccc3[C@@H]2N4CCCCC4</chem>	CL
26-2	 <chem>O=C1CCN1[C@H]2Cc3ccccc3[C@@H]2N4CCCCC4</chem>	CL
27-1	 <chem>CN(C)CC1CCN1[C@H]2Cc3ccccc3[C@@H]2</chem>	CL
27-2	 <chem>CN(C)C(=O)C1CCN1[C@H]2Cc3ccccc3[C@@H]2</chem>	CL

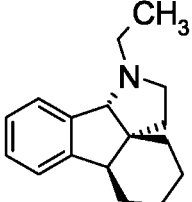
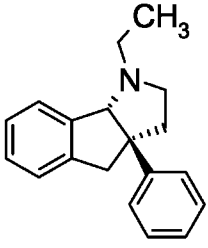
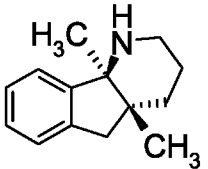
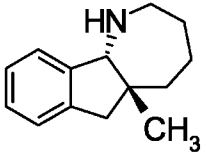
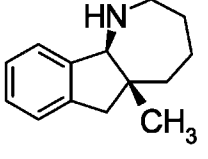
28	 <chem>CN(C(=O)[C@H]1Cc2ccccc2[C@@H]1NCCN1)C</chem>	CL
----	---	----

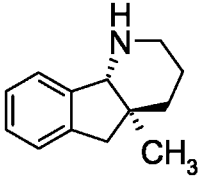
[Tabela 17]

Ex	ESTRUTURA	Sal
29-1		CL
29-2		CL
30		CL
31		CL
32		CL
33		CL

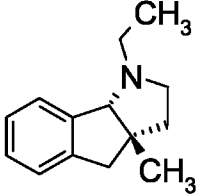
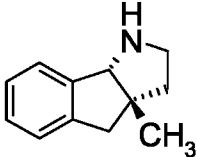
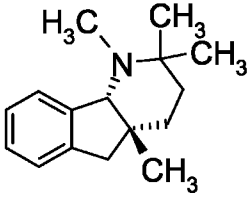
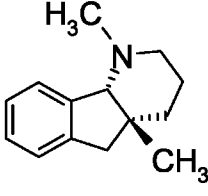
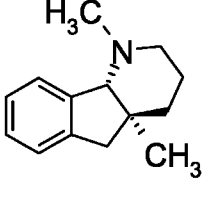
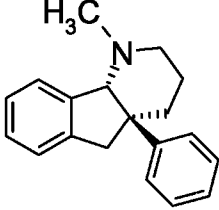
34-1		CL
------	---	----

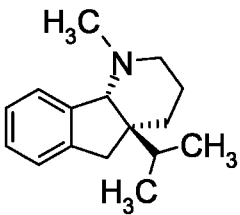
[Tabela 18]

Ex	ESTRUTURA	Sal
34-2		CL
35		CL
36		CL
37		CL
38-1		CL
38-2		CL

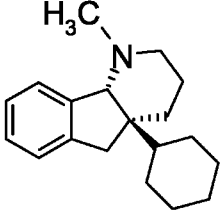
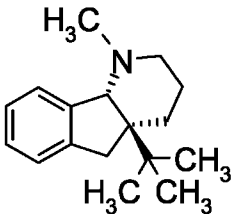
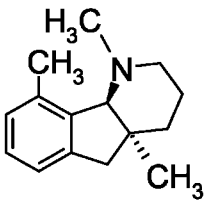
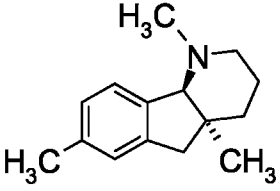
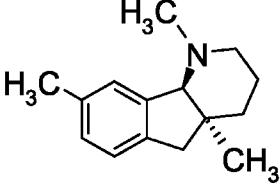
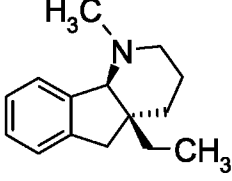
39	 <chem>CN1CCCC1[C@H](C)[C@H]2Cc3ccccc32</chem>	CL
----	--	----

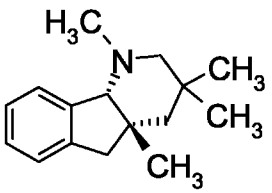
[Tabela 19]

Ex	ESTRUTURA	Sal
40-1		CL
40-2		MS
41		MS
42		MS
43		BR
44		MS

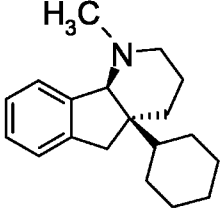
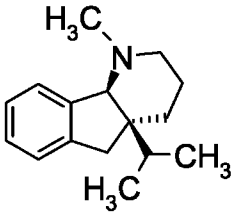
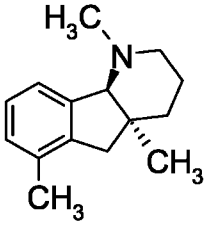
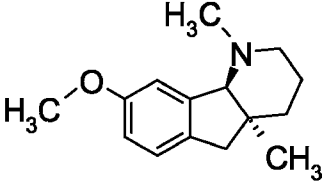
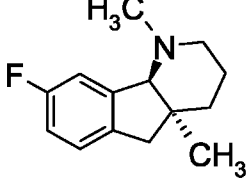
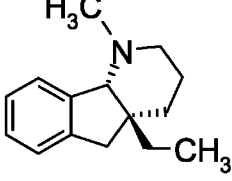
45	 <chem>CN1CC[C@H]2[C@@H](C)[C@H](C)Cc3ccccc132</chem>	MS
----	---	----

[Tabela 20]

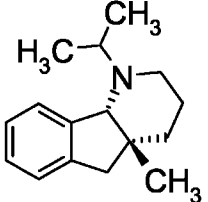
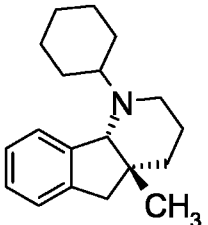
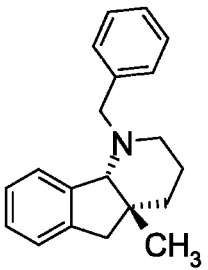
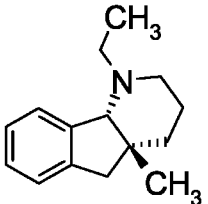
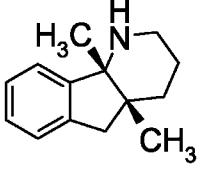
Ex	ESTRUTURA	Sal
46		MS
47		MS
48		CL
49		CL
50		CL
51		MS

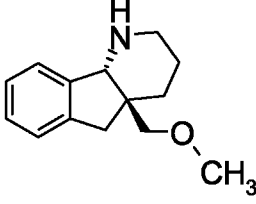
52	 <chem>CN1Cc2ccccc2[C@H]1C(C)N(C)C</chem>	MS
----	---	----

[Tabela 21]

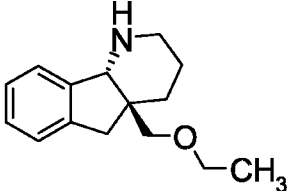
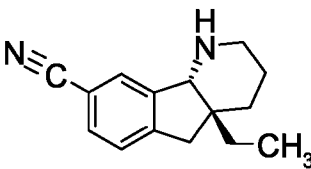
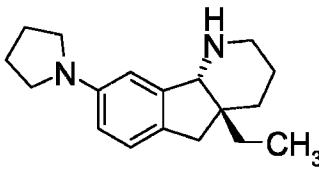
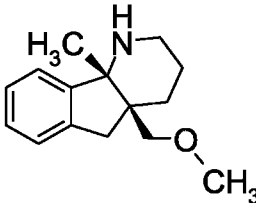
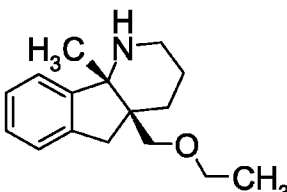
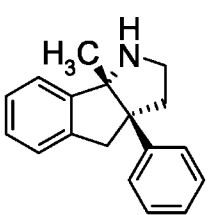
Ex	ESTRUTURA	Sal
53		MS
54		MS
55		CL
56		BR
57		BR
58		MS

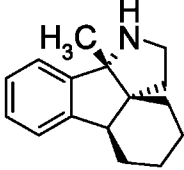
[Tabela 22]

Ex	ESTRUTURA	Sal
59		MS
60		MS
61		MS
62		CL
63		CL

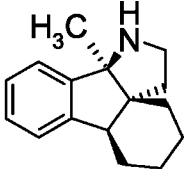
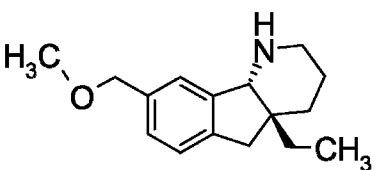
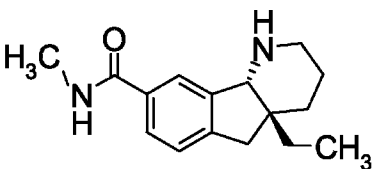
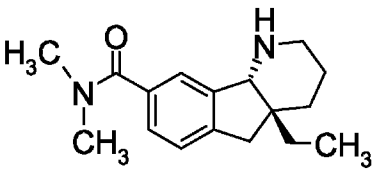
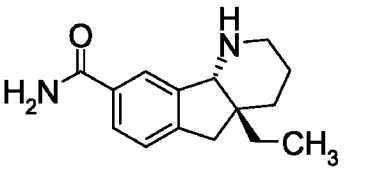
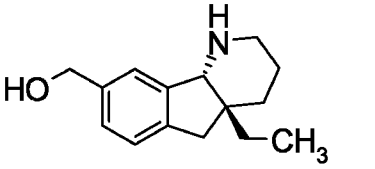
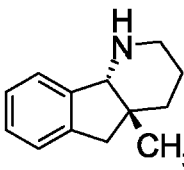
64		CL
----	---	----

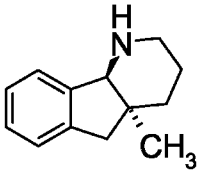
[Tabela 23]

Ex	ESTRUTURA	Sal
65	 A tropane derivative with a benzene ring fused to a 6,7-dihydro-5H-indolo[1,2-b]pyridine system. The nitrogen atom is part of a 6-membered ring. At the 8-position, there is an ethoxy group (-OCH ₂ CH ₃) attached with a wedge bond.	CL
66	 A tropane derivative with a benzene ring fused to a 6,7-dihydro-5H-indolo[1,2-b]pyridine system. The nitrogen atom is part of a 6-membered ring. At the 8-position, there is a methyl group (-CH ₃) attached with a wedge bond. At the 6-position of the benzene ring, there is a nitrile group (-C≡N) attached.	CL
67	 A tropane derivative with a benzene ring fused to a 6,7-dihydro-5H-indolo[1,2-b]pyridine system. The nitrogen atom is part of a 6-membered ring. At the 8-position, there is a methyl group (-CH ₃) attached with a wedge bond. At the 6-position of the benzene ring, there is a pyrrolidine ring attached via its nitrogen atom.	OX
68	 A tropane derivative with a benzene ring fused to a 6,7-dihydro-5H-indolo[1,2-b]pyridine system. The nitrogen atom is part of a 6-membered ring. At the 8-position, there is a methoxy group (-OCH ₃) attached with a wedge bond. At the 7-position, there is a methyl group (-CH ₃) attached with a wedge bond.	CL
69	 A tropane derivative with a benzene ring fused to a 6,7-dihydro-5H-indolo[1,2-b]pyridine system. The nitrogen atom is part of a 6-membered ring. At the 8-position, there is an ethoxy group (-OCH ₂ CH ₃) attached with a wedge bond. At the 7-position, there is a methyl group (-CH ₃) attached with a wedge bond.	CL
70	 A tropane derivative with a benzene ring fused to a 6,7-dihydro-5H-indolo[1,2-b]pyridine system. The nitrogen atom is part of a 6-membered ring. At the 8-position, there is a phenyl group attached with a wedge bond. At the 7-position, there is a methyl group (-CH ₃) attached with a wedge bond.	CL

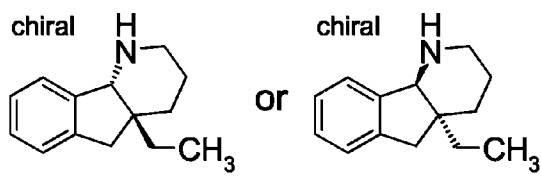
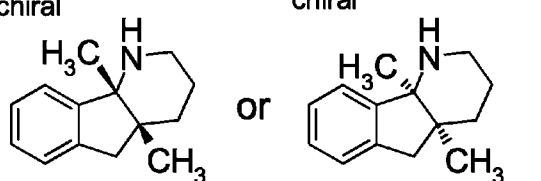
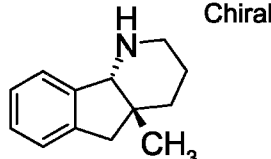
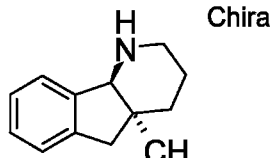
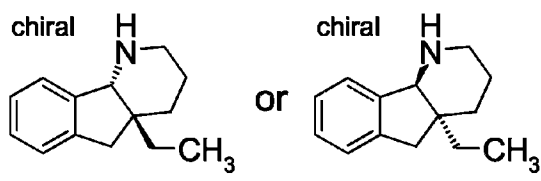
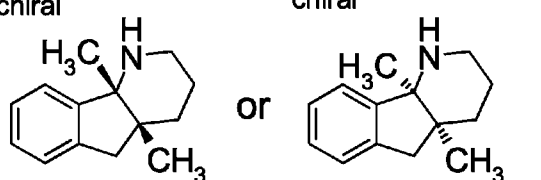
71		CL
----	---	----

[Tabela 24]

Ex	ESTRUTURA	Sal
72		CL
73		FM
74		FM
75		FM
76		FM
77		FM
78-1	 Chiral	

78-2	 Chiral	
------	---	--

[Tabela 25]

Ex	ESTRUTURA	Sal
79-1 79-2		
80-1 80-2		
81		CL
82		CL
83-1 83-2		CL
84-1 84-2		CL

[Tabela 26]

Px	Syn	Dados
1	Px 1	Cl+ : 200,
2	Px 2	Cl+ : 214,
3	Px 3	El+ : 295,297,
4	Px 1	El+ : 261,
5	Px 1	Cl+ : 228,
6	Px 1	FAB+ : 242,
7	Px 1	FAB+ : 268,
8	Px 1	Cl+ : 214,
9	Px 1	El+ : 213,
10	Px 1	Cl+ : 214,
11	Px 1	El+ : 213,
12	Px 1	El+ : 213,
13	Px 1	El+ : 217,
14	Px 1	Cl+ : 230,
15	Px 1	ESI+ : 220,
16	Px 1	El+ : 292,
17	Px 1	ESI+ : 214,
18	Px 1	ESI+ : 202,
19	Px 19	El+ : 201,
20	Px 20	El+ : 215,
21	Px 21	ESI+ : 280, 282, (M-OH)+

22	Px 19	El+ : 263,
23	Px 19	Cl+ : 230,
24	Px 19	Cl+ : 244,
25	Px 19	Cl+ : 270,
26	Px 19	El+ : 215,
27	Px 19	El+ : 215,
28	Px 19	El+ : 215,
29	Px 19	El+ : 215,
30	Px 19	El+ : 215,
31	Px 19	El+ : 219,
32	Px 19	El+ : 231,
33	Px 19	ESI+ : 244, (M+Na)+

[Tabela 27]

Px	Syn	Dados
34	Px 19	El+ : 294,
35	Px 19	ESI+ : 238, (M+Na)+
36	Px 19	ESI+ : 200, (M-OH)+
37	Px 19	APCI+ : 186, (M-OH)+
38	Px 38	El+ : 201,
39	Px 39	El+ : 215,
40	Px 40	ESI+ : 298,300,
41	Px 38	El+ : 263,
42	Px 38	Cl+ : 230,
43	Px 38	Cl+ : 270,
44	Px 38	El+ : 243,
45	Px 38	FAB+ : 216,
46	Px 38	El+ : 215,
47	Px 38	El+ : 215,
48	Px 38	El+ : 215,
49	Px 38	ESI+ : 220,
50	Px 38	El+ : 231,
51-1	Px 38	ESI+ : 222,
51-2	Px 38	ESI+ : 222,
52	Px 38	ESI+ : 295,
53	Px 38	ESI+ : 216,

54	Px 38	ESI+ : 218,
55	Px 38	APCI+ : 204,
56	Px 56	El+ : 244,
57	Px 56	El+ : 204,
58	Px 56	El+ : 266,
59	Px 59	Cl+ : 256,
60	Px 59	FAB+ : 216,
61	Px 59	Cl+ : 278,
62-1	Px 62-1	FAB+ : 362,
62-2	Px 62-2	FAB+ : 362,
63-1	Px 63-1	FAB+ : 384,
63-2	Px 63-2	Cl+ : 234,
64	Px 64	Cl+ : 214,

[Tabela 28]

Px	Syn	Dados
65	Px 65	El+ : 217,
66	Px 66	Cl+ : 230,
67	Px 67	FAB+ : 230,
68	Px 68	Cl+ : 216,
69	Px 69	Cl+ : 215,
70-1	Px 70-1	El+ : 335,
70-2	Px 70-2	El+ : 335,
71	Px 71	El+ : 333,
72-1	Px 72-1	ESI+ : 262, (M+Na)+
72-2	Px 72-2	ESI+ : 262, (M+Na)+
73	Px 73	ESI+ : 204,
74	Px 73	ESI+ : 204,
75	Px 75	El+ : 169,
76	Px 76	El+ : 185,
77	Px 77	Cl+ : 186, (M-OH)+
78	Px 78	El+ : 326,
79	Px 79	NMR-DMSOd6: 1,46-1,56 (9H,m), 2,97-3,04 (3H,m), 3,90-4,15 (1H,m).
80	Px 79	NMR-DMSOd6: 1,46-1,56 (9H,m), 2,92-3,16 (6H,m), 3,90-4,15 (1H,m).
81	Px 79	NMR-DMSOd6: 1,46-1,56 (9H,m), 3,92-4,17 (1H,m), 6,00-6,48 (2H,m).

82	Px 82	NMR-CDCl ₃ : 1,47-1,55 (9H,m), 3,90-4,15 (1H,m), 4,63-4,69 (2H,m)
83	Px 83	NMR-CDCl ₃ : 1,47-1,55 (9H,m), 3,45-3,51 (3H,m), 3,90-4,15 (1H,m), 4,42 (2H,s)
84	Px 84	Cl ⁺ :415,
85	Px 84	Cl ⁺ : 338,
86	Px 86	Cl ⁺ : 352,
87	Px 86	Cl ⁺ : 366,
88	Px 88	ESI ⁺ : 361,
89	Px 89	ESI ⁺ :406,
90	Px 90	El ⁺ : 351,
91	Px 91	Cl ⁺ : 366,
92	Px 91	Cl ⁺ : 380,

[Tabela 29]

Px	Syn	Dados
93	Px 93	ESI+ : 246,
94	Px 94	ESI+ : 232,
95	Px 95	El+ : 298,
96	Px 95	Cl+ : 231,
97	Px 95	El+ : 244,
98	Px 95	El+ : 258,
99	Px 99	El+ : 215,
100	Px 100	NMR-CDCl ₃ : 1,64 (3H,s), 4,56 (1H,s).
101	Px 101	ESI+ : 237,
102	Px 102	ESI+ : 312, (M+Na)+
103	Px 103	ESI+ : 232,
104	Px 104	ESI-: 216,
105	Px 105	ESI+ : 350,
106	Px 106	ESI+ : 216,
107	Px 107	ESI+ : 289,
108	Px 108	ESI-: 261,
109	Px 109	ESI+ : 241,

[Tabela 30]

Ex	Syn	Dados
1	Ex 1	El+ : 201, NMR-DMSOd6: 0,84 (3H,t,J=7,4Hz), 1,38-1,80 (6H,m), 2,71 (1H,d,J=15,7Hz), 2,82 (1H,d,J=15,7Hz), 2,80-2,98 (2H,m), 4,30 (1H,s), 7,24-7,37 (3H,m), 7,68 (1H,d,J=7,3Hz), 8,97 (1H,brs), 10,04 (1H,brs).
2	Ex 1	El+ : 205,
3	Ex 1	El+ : 249,
4	Ex 1	FAB+ : 216,
5	Ex 1	El+ : 255,
6	Ex 1	FAB+ : 230,
7	Ex 1	El+ : 201,
8	Ex 1	FAB+ : 202,
9	Ex 1	FAB+ : 202,
10	Ex 1	El+ : 215,
11	Ex 1	El+ : 201,
12	Ex 1	El+ : 217, NMR-DMSOd6: 1,15 (3H,s), 1,48-1,81 (4H,m), 2,53 (1H,d,J=15,1Hz), 2,76-2,97 (3H,m), 3,74 (3H,s), 4,23 (1H,brs), 6,89 (1H,dd,J=8,1Hz,2,4Hz), 7,23 (1H,d,J=8,1Hz), 7,39 (1H,d,J=2,4Hz), 9,03 (1H,br), 10,23 (1H,br).
13	Ex 13	ESI+ : 206, NMR-DMSOd6: 1,44 (3H,s), 1,76-1,95 (3H,m), 2,03-2,13 (1H,m), 2,90 (1H,brs), 3,05 (1H,m), 4,48 (1H,s), 7,21 (1H,t,J=7,3Hz), 7,37 (1H,t,J=7,3Hz), 7,43 (1H,d,J=7,3Hz), 7,65 (1H,d,J=7,3Hz), 8,32 (1H,brs), 10,47 (1H,brs).

14	Ex 13	ESI+ : 208,0, NMR-DMSOd6: 1,15 (3H,s), 1,4-2,0 (4H,m), 2,45 (3H,s), 2,2-3,0 (4H,m), 4,12 (1H,m), 6,69 (1H,s), 8,57 (1H,br-s), 10,12 (1H,br-s).
15	Ex 13	ESI+ : 208,1, NMR-DMSOd6: 1,18 (3H,s), 1,4-2,0 (4H,m), 2,43 (3H,s), 2,2-3,0 (4H,m), 4,02 (1H,m), 6,85 (1H,s), 8,69 (1H,br-s), 10,08 (1H,br-s).
16	Ex 13	FAB+ : 281,

[Tabela 31]

Ex	Syn	Dados
17	Ex 13	ESI+ : 202, NMR-DMSO6:0,89 (3H,s), 1,29 (1H,m), 1,58-1,84 (4H,m), 2,3-2,4 (1H,m), 2,8-3,02 (3H,m), 2,90-3,02 (1H,m), 3,15 (1H,m), 3,98 (1H,d,J=9,7Hz), 7,2-7,3 (2H,m), 7,33 (1H,t,J=7,2Hz), 7,52 (1H,d,J=7,2Hz), 8,64 (1H,brs), 9,37 (1H,brs).
18	Ex 13	El+ : 203, NMR-DMSO6:0,86 (3H,t,J=7,4Hz), 1,55-1,82 (4H,m), 1,87-1,97 (1H,m), 2,03-2,12 (1H,m), 2,81-2,90 (1H,m), 2,90-3,02 (1H,m), 4,62 (1H,s), 6,94 (1H,d,J=8,0Hz), 6,99 (1H,t,J=7,2Hz), 7,34 (1H,t,J=7,2Hz), 7,61 (1H,d,J=7,2Hz), 8,89 (1H,brs), 10,38 (1H,brs).
19	Ex 13	ESI+ : 190,
20	Ex 13	ESI+ : 190, NMR-DMSOd6: 1,53 (3H,s), 2,7-3,2 (4H,m), 3,7 (1H,m), 3,9 (1H,m), 4,56 (1H,s), 7,3 (1H,m), 7,76 (1H,d,J=7,2Hz), 9,94 (1H,brs), 10,62 (1H,brs).
21	Ex 13	ESI+ : 190, NMR-DMSOd6: 1,22 (3H,s), 2,6-3,6 (4H,m), 3,8-4,2 (2H,m), 4,48 (1H,d,J=10,5Hz), 7,2-7,4 (3H,m), 7,5 (1H,m), 9,65 (1H,brs), 11,40 (1H,brs).
22	Ex 22	Cl+ : 188, NMR-DMSOd6: 1,12 (3H,s), 1,52-1,81 (4H,m), 2,59 (1H,d,J=15,6Hz), 2,80-2,94 (2H,m), 2,98 (1H,d,J=15,6Hz), 4,24 (1H,s), 7,25-7,37 (3H,m), 7,69 (1H,d,J=7,3Hz), 8,85 (1H,brs), 10,22 (1H,brs).
23	Ex 22	ESI+ : 190, NMR-DMSO6: 1,55-1,89 (4H,m), 2,70-2,80 (4H,m), 4,63 (1H,s), 7,12-7,22 (3H,m), 7,25-7,31 (1H,m).

24	Ex 22	ESI+ : 204,
25	Ex 22	ESI+ : 232, NMR-DMSOd6:0,96 (3H,s), 1,19 (3H,s), 1,43-1,56 (2H,m), 1,82-1,94 (1H,m), 1,96-2,07 (1H,m), 2,64-2,74 (1H,m), 2,73 (1H,d,J=16,9Hz), 2,80-2,92 (1H,m), 3,01 (1H,d,J=16,9Hz), 4,84-4,98 (2H,br), 7,25-7,35 (3H,m), 7,70-7,78 (1H,m), 9,23 (2H,brs).

[Tabela 32]

Ex	Syn	Dados
26-1	Ex 26-1	El+ : 270, NMR-DMSOd6: 1,37-1,81 (6H,m), 1,82-2,16 (3H,m), 2,63-2,78 (1H,m), 2,92-3,13 (1H,m), 3,05 (1H,d,J=15,7Hz), 3,12 (1H,d,J=15,7Hz), 3,15-3,27 (1H,m), 3,27-3,40 (1H,m), 3,40-3,56 (1H,m), 3,69-3,80 (1H,m), 4,87 (1H,s), 7,29-7,41 (3H,m), 7,75 (1H,d,J=7,0Hz), 9,50-9,72 (1H,br), 10,35 (1H,brs), 10,4-10,6 (1H,br).
26-2	Ex 26-2	Cl+ : 285, NMR-DMSOd6: 1,32-1,73 (9H,m), 1,92-2,07 (1H,m), 2,62-2,78 (1H,m), 3,25 (1H,d,J=15,5Hz), 3,30 (1H,d,J=15,5Hz), 5,21 (1H,s), 7,25-7,38 (3H,m), 7,91 (1H,d,J=6,7Hz), 8,75 (1H,brs), 10,21 (1H,brs).
27-1	Ex 26	FAB+ : 231,
27-2	Ex 26	FAB+ : 245,
28	Ex 26	ESI+ : 231,
29-1	Ex 26	FAB+ : 203,
29-2	Ex 26	FAB+ : 217,
30	Ex 30	FAB+ : 236, NMR-DMSOd6: 2,38-2,44 (2H,m), 3,15-3,25 (2H,m), 3,29-3,28 (1H,m), 3,54 (1H,d,J=17,1Hz), 5,32 (1H,s), 7,22-7,44 (8H,m), 7,62 (1H,d,J=7,2Hz), 9,25 (1H,brs), 10,4 (1H,brs).
31	Ex 31	Cl+ : 202, NMR-DMSOd6: 0,65-0,78 (4H,m), 1,56-1,80 (4H,m), 1,90-2,01 (1H,m), 2,46 (1H,d,J=14,8Hz), 2,86 (1H,d,J=14,8Hz), 2,98-3,15 (1H,m), 3,35-3,43 (1H,m), 4,29-4,37 (1H,m), 7,20-7,32 (3H,m), 7,53-7,58 (1H,m), 8,83 (1H,brs), 11,02 (1H,brs).

32	Ex 31	FAB+ : 216,
33	Ex 31	FAB+ : 256,
34-1	Ex 34-1	FAB+ : 214, NMR-DMSOd6: 1,20-1,34 (1H,m), 1,35-1,52 (3H,m), 1,52-1,70 (3H,m), 1,83-1,95 (2H,m), 1,95-2,06 (1H,m), 3,10-3,25 (2H,m), 3,31-3,44 (1H,m), 4,63 (1H,s), 7,27-7,34 (2H,m), 7,35-7,42 (1H,m), 7,53-7,59 (1H,m), 9,16 (1H,brs), 9,97 (1H,brs).

[Tabela 33]

Ex	Syn	Dados
34-2	Ex 34-2	FAB+ : 242, NMR-CD3OD: 1,13-1,27 (1H,m), 1,32-1,65 (8H,m), 1,71-1,83 (1H,m), 1,85-1,93 (1H,m), 2,05-2,14 (1H,m), 2,15-2,24 (1H,m), 2,24-2,35 (1H,m), 3,24-3,36 (1H,m), 3,44-3,54 (1H,m), 3,55-3,66 (1H,m), 3,83-3,92 (1H,m), 4,38 (1H,s), 7,32-7,40 (2H,m), 7,46-7,57 (1H,m), 7,58 (1H,d,J=7,5Hz).
35	Ex 34	FAB+ : 264,
36	Ex 36	FAB+ : 188,
37	Ex 37	ESI+ : 202, NMR-DMSOd6:0,94 (3H,s), 1,44 (3H,s), 1,59 (1H,dd,J=4,5,12,7Hz), 1,74-1,84 (1H,m), 1,86-2,02 (1H,m), 2,07 (1H,dt,J=5,2,12,7Hz), 7,20-7,27 (2H,m), 7,27-7,33 (1H,m), 7,54-7,60 (1H,m), 8,50-8,90 (1H,br-m), 10,7-11,0 (1H,br-m).
38-1	Ex 38-1	ESI+ : 202, NMR-DMSOd6: 1,10 (3H,s), 1,52-1,80 (3H,m), 1,80-2,02 (3H,m), 2,69 (1H,d,J=16,4Hz), 3,06-3,20 (1H,m), 3,16 (1H,d,J=16,4Hz), 3,23-3,35 (1H,m), 7,26-7,33 (2H,m), 7,33-7,40 (1H,m), 7,68 (1H,d,J=7,3Hz), 9,23 (2H,brs).
38-2	Ex 38-2	ESI+ : 202, NMR-DMSOd6:0,96 (3H,s), 1,52-1,66 (1H,m), 1,79-2,00 (5H,m), 2,68 (1H,d,J=15,4Hz), 2,83 (1H,d,J=15,4Hz), 3,05-3,19 (1H,m), 3,46-3,57 (1H,m), 4,66-4,76 (1H,m), 7,22-7,32 (3H,m), 7,68-7,76 (1H,m), 8,86-9,00 (1H,br), 10,85-11,15 (1H,br).
39	Ex 39	FAB+ : 188, NMR-DMSOd6:0,86 (3H,s), 1,73-1,95 (4H,m), 2,65 (2H,s), 3,07 (1H,brs), 3,39 (1H,d,J=12,2Hz), 4,24 (1H,d,J=11,5Hz), 7,21-7,27 (2H,m), 7,28-7,33 (1H,m), 7,52-7,58 (1H,m), 8,75 (1H,brs), 10,89 (1H,brs).

40-1	Ex 40-1	FAB+ : 174,
40-2	Ex 40-2	FAB+ : 202,
41	Ex 41	Cl+ : 230, NMR-CD3OD: 1,04 (3H,s), 1,44 (3H,s), 1,45 (3H,s), 1,81-2,06 (4H,m), 2,55 (1H,d,J=16,1Hz), 2,67 (3H,s), 2,88 (3H,s), 3,38 (1H,d,J=16,1Hz), 4,21 (1H,s), 7,30- 7,38 (1H,m), 7,41-7,48 (2H,m), 7,60 (1H,d,J=7,6Hz).

[Tabela 34]

Ex	Syn	Dados
42	Ex 42	FAB+ : 202, NMR-CD3OD: 1,02 (3H,s), 1,70-1,84 (1H,m), 1,88-2,05 (3H,m), 2,56 (1H,d,J=16,1Hz), 2,65 (3H,s), 2,94 (3H,s), 3,02-3,14 (1H,m), 3,31 (1H,d,J=16,1Hz), 3,35-3,42 (1H,m), 4,00 (1H,s), 7,32-7,39 (1H,m), 7,40-7,49 (2H,m), 7,62 (1H,d,J=7,4Hz).
43	Ex 42	El+ : 201,
44	Ex 42	El+ : 263,
45	Ex 42	FAB+ : 230,
46	Ex 42	FAB+ : 270,
47	Ex 42	El+ : 243,
48	Ex 42	FAB+ : 216,
49	Ex 42	FAB+ : 216,
50	Ex 42	El+ : 215,
51	Ex 42	FAB+ : 216,
52	Ex 42	FAB+ : 230,
53	Ex 42	FAB+ : 270,
54	Ex 42	FAB+ : 230,
55	Ex 42	FAB-MS(M+1) ⁺ : 216,
56	Ex 42	El+ : 231, NMR-DMSOd6:0,92 (3H,s), 1,56-1,71 (1H,m), 1,76-1,98 (3H,m), 2,32 (1H,d,J=15,8Hz), 2,84 (3H,d,J=5,0Hz), 2,98-3,40 (3H,m), 3,80 (3H,s), 4,02 (1H,d,J=8,9Hz), 7,00 (1H,dd,J=8,4Hz,2,1Hz), 7,22 (1H,d,J=2,1Hz), 7,33 (1H,d,J=8,4Hz), 8,93 (1H,br).

57	Ex 42	El+ : 219,
58	Ex 42	El+ : 215, NMR-CD3OD:0,84 (3H,t,J=7,5Hz), 1,30 (2H,J=7,5Hz), 1,67-1,78 (1H,m), 1,86-2,06 (3H,m), 2,66 (3H,s), 2,74 (1H,d,J=16,5Hz), 2,94 (3H,s), 2,99-3,10 (1H,m), 3,18 (1H,d,J=16,5Hz), 3,34-3,42 (1H,m), 4,01 (1H,s), 7,30-7,38 (1H,m), 7,40-7,48 (2H,m), 7,61 (1H,d,J=7,4Hz).

[Tabela 35]

Ex	Syn	Dados
59	Ex 59	El+ : 229, NMR-CD3OD: 1,03 (3H,s), 1,29 (3H,d,J=6,6Hz), 1,49 (3H,d,J=6,6Hz), 1,71-1,81 (1H,m), 1,85-2,06 (3H,m), 2,54 (1H,d,J=16,2Hz), 2,67 (3H,s), 2,83-2,96 (1H,m), 3,35-3,44 (1H,m), 3,44 (1H,16,2Hz), 3,94-4,08 (1H,m), 4,23 (1H,s), 7,30-7,38 (1H,m), 7,41-7,49 (2H,m), 7,57 (1H,d,J=7,6Hz).
60	Ex 59	El+ : 269,
61	Ex 59	FAB+ : 278,
62	Ex 62	El+ : 215,
63	Ex 63	Cl+ : 202, NMR-DMSOd6: 1,08 (3H,s), 1,40-1,80 (4H,m), 1,51 (3H,s), 2,62-2,78 (1H,m), 2,68 (1H,d,J=15,7Hz), 2,91 (1H,d,J=15,7Hz), 2,95-3,07 (1H,m), 7,26-7,37 (3H,m), 7,60-7,67 (1H,m), 9,22 (1H,brs), 9,78 (1H,brs).
64	Ex 63	ESI+ : 218,
65	Ex 63	ESI+ : 232,
66	Ex 63	ESI+ : 227, NMR-DMSOd6:0,84 (3H,t,J=7,5Hz), 1,34-1,52 (2H,m), 1,56-1,80 (4H,m), 2,74-3,00 (4H,m), 4,45 (1H,s), 7,56 (1H,d,J=7,8Hz), 7,82 (1H,dd,J=7,8,1,4Hz), 8,22 (1H,s), 9,52 (1H,brs), 10,31 (1H,brs).
67	Ex 63	ESI+ : 271, NMR-DMSOd6:0,84 (3H,t,J=7,5Hz), 1,37-1,78 (6H,m), 1,89-2,00 (4H,m), 2,54-2,70 (2H,m), 2,80-2,99 (2H,m), 3,11-3,25 (4H,m), 4,23 (1H,s), 6,49 (1H,dd,J=8,2,1,9Hz), 6,76 (1H,s), 7,11 (1H,d,J=8,2Hz).

68	Ex 63	ESI+ : 232, NMR-DMSOd6: 1,35-1,46 (1H,m), 1,53 (3H,s), 1,54-1,67 (1H,m), 1,72-1,90 (2H,m), 2,64-2,75 (1H,m), 2,80 (1H,d,J=16,0Hz), 2,92 (1H,d,J=16,0Hz), 2,96-3,07 (1H,m), 3,26 (3H,s), 3,27 (1H,d,J=9,3Hz), 3,51 (1H,d,J=9,3Hz), 7,27-7,37 (3H,m), 7,68 (1H,d,J=6,3Hz), 9,39 (1H,brs), 9,75 (1H,brs).
----	-------	---

[Tabela 36]

Ex	Syn	Dados
69	Ex 63	ESI+ : 246, NMR-DMSOd6: 1,10 (3H,t,J=7,0Hz), 1,36-1,48 (1H,m), 1,53 (3H,s), 1,56-1,68 (1H,m), 1,72-1,90 (2H,m), 2,66-2,77 (1H,m), 2,82 (1H,d,J=16Hz), 2,92 (1H,d,J=16Hz), 2,96-3,08 (1H,m), 3,28 (1H,d,J=9,4Hz), 3,42 (2H,q,J=7,0Hz), 3,53 (1H,d,J=9,4Hz), 7,26-7,38 (3H,m), 7,61-7,70 (1H,m), 9,28 (1H,brs), 9,66 (1H,brs).
70	Ex 63	El+ : 249,
71	Ex 63	FAB+ : 228, NMR-DMSOd6: 1,05-1,37 (3H,m), 1,42-1,55 (3H,m), 1,59 (3H,s), 1,74-1,88 (1H,m), 1,89-2,03 (2H,m), 2,20-2,30 (1H,m), 3,15-3,29 (2H,m), 3,35-3,48 (1H,m), 7,29 (1H,d,J=7,4Hz), 7,32 (1H,t,J=7,4Hz), 7,41 (1H,t,J=7,4Hz), 7,51 (1H,d,J=7,4Hz), 9,18 (1H,brs), 9,89 (1H,brs).
72	Ex 63	FAB+ : 228, NMR-DMSOd6: 0,79-0,90 (1H,m), 0,93-1,09 (1H,m), 1,14-1,33 (2H,m), 1,38 (3H,s), 1,39-1,52 (2H,m), 1,61-1,74 (1H,m), 1,89-1,98 (1H,m), 2,01-2,13 (1H,m), 2,22-2,32 (1H,m), 3,14-3,20 (1H,m), 3,82-4,00 (2H,m), 7,20-7,34 (4H,m), 9,12 (1H,brs), 9,97 (1H,brs).
73	Ex 73	ESI+ : 246, NMR-DMSOd6: 0,85 (3H,t,J=7,6Hz), 1,30-1,70 (6H,m), 2,61-2,71 (1H,m), 2,65 (2H,s), 2,78-2,86 (1H,m), 3,28 (3H,s), 4,14 (1H,s), 4,38 (2H,s), 6,50 (2H,s), 7,15-7,27 (2H,m), 7,43 (1H,s).
74	Ex 73	ESI+ : 259, NMR-DMSOd6: 0,86 (3H,t,J=7,5Hz), 1,24-1,74 (6H,m), 2,59-2,70 (1H,m), 2,69 (2H,s), 2,77 (3H,d,J=4,5Hz), 2,79-2,87 (1H,m), 4,17 (1H,s), 6,52 (2H,s), 7,33 (1H,d,J=7,8Hz), 7,72 (1H,dd,J=7,8,1,4Hz), 7,99 (1H,s), 8,40-8,47 (1H,m).
75	Ex 73	FAB+ : 273,
76	Ex 73	FAB+ : 245,

77	Ex 73	ESI+ : 232, NMR-DMSOd6:0,86 (3H,t,J=7,5Hz), 1,22-1,74 (6H,m), 2,54-2,64 (1H,m), 2,59 (2H,s), 2,72-2,80 (1H,m), 4,04 (1H,s), 4,47 (2H,s), 6,46 (1H,s), 7,14-7,22 (2H,m), 7,37 (1H,m).
----	-------	---

[Tabela 37]

Ex	Syn	Dados
78-1	Ex 78-1	$[\alpha]^{25}_D = -26,51$ (c=1,467,l=1,MeOH), 93%ee NMR-CDCl ₃ : 1,21 (3H,s), 1,33-1,64 (4H,m), 1,78 (1H,br), 2,57 (1H,d,J=15,3Hz), 2,63-2,78 (2H,m), 2,74 (1H,d,J=15,3Hz), 3,87 (1H,s), 7,14-7,24 (3H,m), 7,28-7,34 (1H,m).
78-2	Ex 78-2	$[\alpha]^{25}_D = +28,26$ (c=1,04,l=1,MeOH), 97%ee
79-1	Ex 79-1	$[\alpha]^{25}_D = -17,11$ (c=2,413,l=1,MeOH), 96%ee NMR-CDCl ₃ : 0,93 (3H,t,J=7,4Hz), 1,25-1,41 (2H,m), 1,48-1,60 (3H,m), 1,73-2,05 (2H,m), 2,57 (1H,d,J=15,1Hz), 2,66 (1H,d,J=15,1Hz), 2,62-2,70 (1H,m), 2,72-2,79 (1H,m), 3,97 (1H,s), 7,15-7,25 (3H,m), 7,31-7,37 (1H,m).
79-2	Ex 79-2	$[\alpha]^{25}_D = +19,95$ (c=2,040,l=1,MeOH), 97%ee
80-1	Ex 80-1	$[\alpha]^{25}_D = -41,45$ (c=1,563,l=1,MeOH), 98%ee NMR-CDCl ₃ : 1,13 (3H,s), 1,15 (3H,s), 1,28-1,62 (5H,m), 2,51-2,59 (1H,m), 2,58 (1H,d,J=15,1Hz), 2,70 (1H,d,J=15,1Hz), 2,77-2,83 (1H,m), 7,14-7,23 (4H,m).
80-2	Ex 80-2	$[\alpha]^{25}_D = +41,65$ (c=1,527,l=1,MeOH), 98%ee
81	Ex 81	ESI ⁺ : 188, NMR-DMSOd ₆ : 1,11 (3H,s), 1,51-1,81 (4H,m), 2,59 (1H,d,J=15,6Hz), 2,82-2,94 (2H,m), 2,99 (1H,d,J=15,6Hz), 4,24 (1H,s), 7,24-7,38 (3H,m), 7,65 (1H,d,J=7,4Hz), 8,75 (1H,brs), 10,04 (1H,brs).
82	Ex 82	EI ⁺ : 187, NMR-DMSOd ₆ : 1,10 (3H,s), 1,52-1,81 (4H,m), 2,59 (1H,d,J=15,6Hz), 2,84-2,94 (2H,m), 2,99 (1H,d,J=15,6Hz), 4,24 (1H,s), 7,26-7,39 (3H,m), 7,63 (1H,d,J=7,3Hz), 8,71 (1H,brs), 9,92 (1H,brs).

[Tabela 38]

Ex	Syn	Dados
83-1	Ex 83-1	EI+ : 201, NMR-DMSOd6: 0,84 (3H,t,J=7,4Hz), 1,34-1,80 (6H,m), 2,71 (1H,d,J=15,7Hz), 2,83 (1H,d,J=15,7Hz), 2,80-2,98 (2H,m), 4,30 (1H,s), 7,25-7,38 (3H,m), 7,63 (1H,d,J=7,4Hz), 8,82 (1H,brs), 9,81 (1H,brs).
83-2	Ex 83-2	EI+ : 201, NMR-DMSOd6: 0,84 (3H,t,J=7,4Hz), 1,34-1,81 (6H,m), 2,71 (1H,d,J=15,7Hz), 2,83 (1H,d,J=15,7Hz), 2,78-2,98 (2H,m), 4,30 (1H,s), 7,24-7,39 (3H,m), 7,65 (1H,d,J=7,4Hz), 8,89 (1H,brs), 9,87 (1H,brs).
84-1	Ex 84-1	ESI+ : 202, NMR-DMSOd6: 1,07 (3H,s), 1,38-1,81 (4H,m), 1,51 (3H,s), 2,62-2,78 (1H,m), 2,68 (1H,d,J=15,8Hz), 2,93 (1H,d,J=15,8Hz), 2,87-3,07 (1H,m), 7,27-7,36 (3H,m), 7,58-7,64 (1H,m), 9,13 (1H,brs), 9,68 (1H,brs).
84-2	Ex 84-2	ESI+ : 202, NMR-DMSOd6: 1,10 (3H,s), 1,39-1,81 (4H,m), 1,52 (3H,s), 2,62-2,74 (1H,m), 2,69 (1H,d,J=15,7Hz), 2,90 (1H,d,J=15,7Hz), 2,95-3,06 (1H,m), 7,25-7,35 (3H,m), 7,63-7,70 (1H,m), 9,33 (1H,brs), 9,91 (1H,brs).

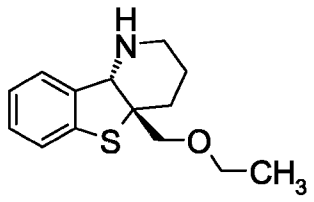
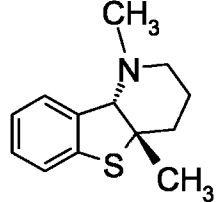
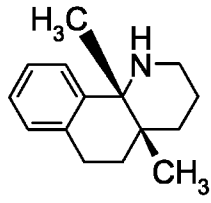
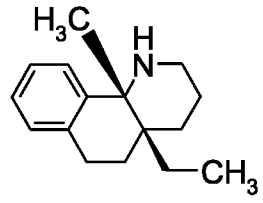
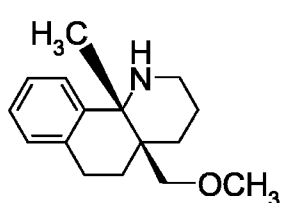
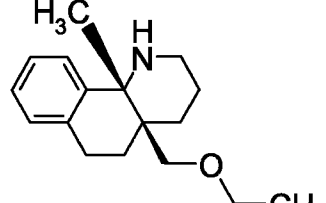
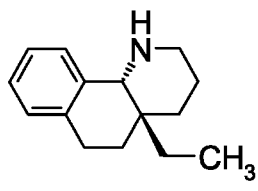
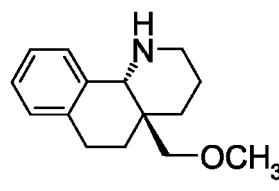
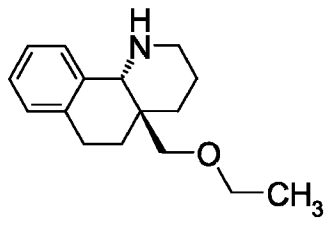
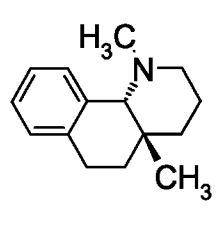
[195] Adicionalmente, as estruturas de outros compostos da fórmula (I) são mostradas na Tabela 39 a Tabela 40. Estes podem ser facilmente preparados pelo uso dos processos de produção como descrito acima, dos métodos descritos nos Exemplos, dos métodos que são evidentes para uma pessoa versada na técnica, ou métodos modificados dos mesmos.

[196] Além disso, nas Tabelas, No representa o número do composto.

[Tabela 39]

No	ESTRUTURA	No	ESTRUTURA
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

[Tabela 40]

No	ESTRUTURA	No	ESTRUTURA
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

Aplicabilidade Industrial

[197]O composto de acordo com a presente invenção possui uma ação inibidora de receptor NMDA e pode ser usado como um agente terapêutico e/ou

profilático para a doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, vício em drogas, ou semelhantes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bSR)-4a-isopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-8-metóxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-(etoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (3bRS,7aRS)-2,7a-dimetil-4,5,6,7,7a,8-hexahidro-3bH-tieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-(metoximetil)-9b-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (5aRS,10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepino, [(4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-8-il]metanol, (4aRS,9bRS)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

5. Composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, ou vício em drogas, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1, ou 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

6. Uso do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1, ou de 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de uma composição farmacêutica para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, apoplexia isquêmica, dor, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, enxaquecas, esquizofrenia, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo compulsivo, autismo, bulimia, ou vício em drogas.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica é para tratar doença de Alzheimer, demência cerebrovascular, doença de Parkinson, depressão intratável, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, ou enxaquecas.