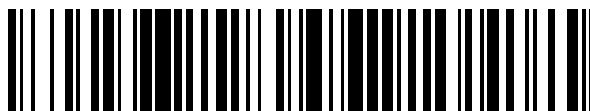


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 838**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14	(2006.01) C07D 495/14	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) C07D 495/22	(2006.01)
C07D 471/14	(2006.01) C07D 498/04	(2006.01)
C07D 471/22	(2006.01) C07D 513/04	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) C07D 513/14	(2006.01)
C07D 491/147	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
C07D 491/22	(2006.01) A61K 31/553	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	
A61K 31/554	(2006.01)	
A61P 3/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2013** **PCT/US2013/029656**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013** **WO13134527**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2013** **E 13711222 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** **EP 2828263**

54 Título: **Síntesis de alcaloides policíclicos y su uso como agonistas de TGR5**

30 Prioridad:

07.03.2012 US 201261607808 P

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

15.07.2020

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

GOFF, DANE;
PAYAN, DONALD, G. y
BRASELMANN, SYLVIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 773 838 T3

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

DESCRIPCIÓN

Síntesis de alcaloides policíclicos y su uso como agonistas de TGR5

CAMPO

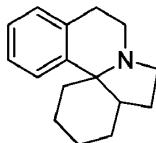
La presente divulgación trata de compuestos alcaloideos policíclicos y realizaciones de un método para elaborar y usar estos compuestos.

ANTECEDENTES

La actividad biológica es conferida típicamente por un conjunto de características estructurales en una molécula que es reconocida en una diana biológica, p. ej. un centro receptor. Estas características incluyen características estéricas estructurales y electrónicas, y el conjunto de estas características se denomina "farmacóforo". Ciertos productos naturales poseen una actividad biológica potente y selectiva, y existe una interacción mutua entre los productos naturales y las ciencias médica y biológica, así como la química orgánica. Los productos naturales aislados han proporcionado una gran fuente de fármacos moduladores de enfermedades y herramientas eficaces para estudiar el fenómeno biológico.

A fin de explorar totalmente los efectos de diversos productos naturales sobre el número creciente de dianas biológicas, es necesario desarrollar metodologías sintéticas que proporcionen análogos de productos naturales y en rendimientos cuantificables.

Recientemente, ha habido un gran interés en el desarrollo de alcaloides de *Erythrina* y sus análogos. El sistema anular de [6.6.5.6]-eritrinano homólogo (ilustrado posteriormente) exhibe diversa actividad biológica (Reimann, E. Prog. Org. Nat. Prod. **2007**, 88, 1; Bentley, K. W. Nat. Prod. Rep. **2004**, 21, 395).



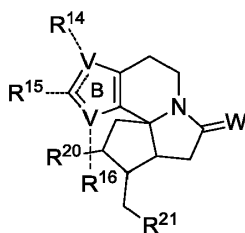
Sistema anular de [6.6.5.6]-eritrinano

Los ácidos biliares son moléculas anfipáticas que solubilizan lípidos de la dieta y promueven la absorción de los lípidos en el tracto digestivo. Los ácidos biliares también actúan como moléculas de señalización, que activan redes de señalización dentro del cuerpo, tales como TGR5 (un receptor acoplado a proteína G), y miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares (p. ej. receptor de farnesoide X, receptor de androstano constitutivo, receptor de pregnano X y receptor de vitamina D). TGR5 pertenece a la superfamilia similar a rodopsina de GPCRs que transduce señales a través de la proteína G_s. TGR5 se expresa en tejido de vejiga biliar, tejido de íleon y tejido de colon y se ha encontrado que regula el gasto energético al incrementar el metabolismo basal. En particular, la ligación de TGR5 puede estimular la síntesis de cAMP y/o activar la ruta de proteínas cinasas activada por mitógenos. La activación de TGR5 provoca la internalización del receptor y un incremento de cAMP intracelular, que a continuación puede activar proteína cinasa A. TGR5 también puede estar implicado en la regulación de la homeostasis de glucosa y la regulación de la microcirculación intrahepática. Dada la importante actividad biológica de TGR5, ha surgido como una diana importante para tratar trastornos de la homeostasis de lípidos y glucosa.

Los esfuerzos para desarrollar agonistas de TGR5 se han enfocado hasta ahora a explotar la estructura de ligandos naturales, tales como LCA, TLCA y ácido oleanólico. Además, se ha mostrado que los derivados de CDCA sustituidos con alquilo en 23 y disustituidos con alquilo en 6,23 son agonistas de TGR5. Aunque estos compuestos pueden actuar como agonistas de TGR5, estos ligandos de TGR5 esteroideos pueden ser tóxicos y los niveles de su administración se deben verificar cuidadosamente para evitar efectos perjudiciales. También existen agonistas de TGR5 no esteroideos semisintéticos, tales como ésteres bencílicos de ácido 6-metil-2-oxo-4-tiofen-2-il-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-5-carboxílico, quinazolinonas, imidazol[1,2-a][1,2]diazepina y quinolinas. A pesar de estos agonistas conocidos, existe una necesidad en la especialidad de agonistas de TGR5 que sean seguros para la administración y que elijan como diana receptores TGR5, receptores de ácidos biliares y/o receptores acoplados a proteína G.

SUMARIO

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula



en la que

una línea discontinua ("---") se usa para ilustrar que un enlace puede estar opcionalmente presente;

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo al que está ligado cada uno forman un anillo aromático de seis miembros;

R¹⁶ se selecciona de alifático, halógeno, heteroalifático o hidrógeno;

R²⁰ se selecciona de alifático, halógeno o hidrógeno;

R²¹ se selecciona de alifático, halógeno, hidrógeno, nitro o NH₂;

W es oxígeno;

la V que soporta R¹⁴ es carbono y la V restante se selecciona de oxígeno, azufre o nitrógeno

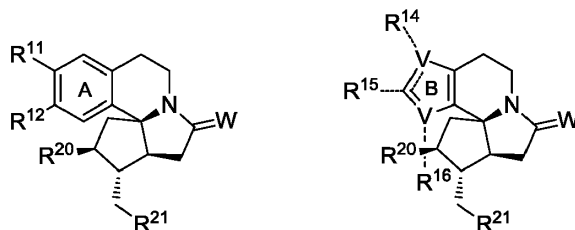
en donde cuando R²¹ es NH₂, R²⁰ es metilo o hidrógeno.

En una realización, R¹⁶ es sulfonilo.

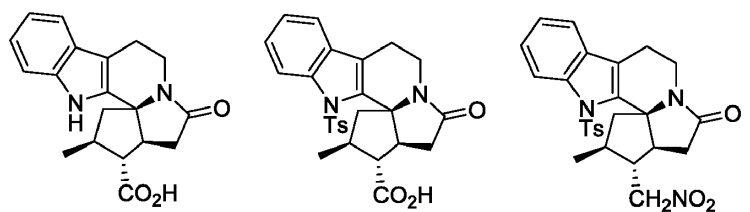
En una realización, R²⁰ se selecciona de alquilo inferior y alquilo inferior sustituido, en donde el alquilo inferior sustituido se selecciona de un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno.

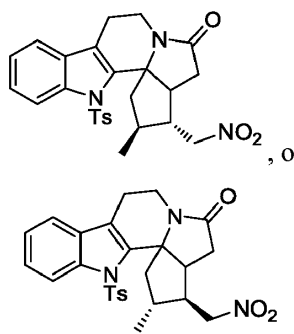
En una realización, R²¹ es nitro.

Realizaciones particulares de los compuestos divulgados tienen la estereoquímica ilustrada posteriormente.

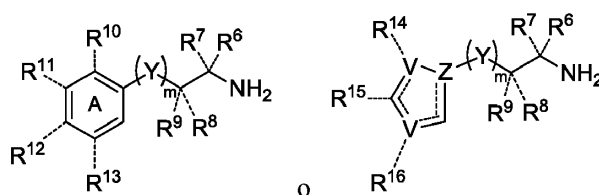


La invención también proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura

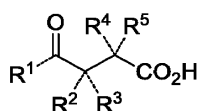




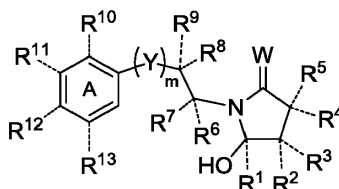
También se divulga un método para elaborar los compuestos divulgados. El método comprende proporcionar un compuesto de amina aromática que tiene una fórmula



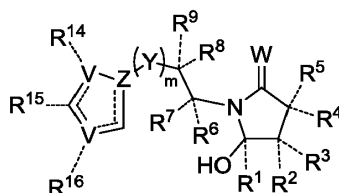
5 y un producto intermedio de ácido carboxílico que tiene una fórmula



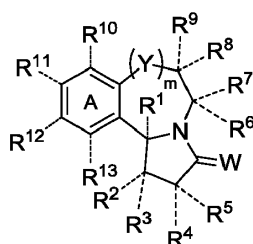
La amina aromática y el compuesto de ácido carboxílico se exponen a condiciones de reacción suficientes para formar un producto intermedio de hemiaminal que tiene una fórmula



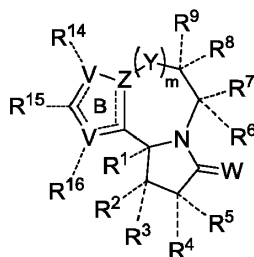
10 o



Posteriormente, el producto intermedio de hemiaminal se expone a un ácido para formar un alcaloide policíclico que tiene una fórmula



o



La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto alcaloideo policíclico de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede actuar como un agente profiláctico o terapéutico para tratar la hipotensión o trastornos del sistema nervioso central. La composición farmacéutica también se puede usar para tratar una enfermedad y/o un trastorno asociado con receptores TGR5, receptores de ácidos biliares y/o receptores acoplados a proteína G. En realizaciones particulares, el compuesto de la composición farmacéutica está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de hidrocloruro, una sal de hidrogenosulfato, una sal de sulfato, una sal de fosfato, una sal de alcanosulfonato, una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato o una sal de *p*-toluenosulfonato.

Las realizaciones divulgadas se pueden usar en un método para tratar y/o prevenir la hipotensión, un trastorno del sistema nervioso central y enfermedades asociadas con una actividad irregular de proteína cinasas, que comprende poner en contacto a un sujeto con una cantidad de los compuestos divulgados eficaz para tratar y/o prevenir la hipotensión, el trastorno del sistema nervioso central y la enfermedad asociada con una actividad irregular de proteína cinasas. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto varía de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. El método se puede usar para animales y seres humanos. En otras realizaciones, una composición farmacéutica que comprende los compuestos divulgados se usa en el método para tratar y/o prevenir la hipotensión, un trastorno del sistema nervioso central y enfermedades asociadas con una actividad irregular de proteína cinasas. Realizaciones particulares tratan del uso de una cantidad de la composición farmacéutica que varía de 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En realizaciones divulgadas particulares, la cantidad de alcaloide policíclico puede variar de más de cero a aproximadamente 99% de la composición farmacéutica, más típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aún más típicamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90%.

En realizaciones divulgadas particulares, la enfermedad/el trastorno asociado con receptores TGR5, receptores de ácidos biliares o receptores acoplados a proteína G se selecciona de colelitiasis, xantomatosis cerebrotendinosa, cirrosis biliar primaria, enfermedades hepáticas grasas no alcohólicas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de colon, enfermedades metabólicas, deficiencia de 3b-hidroxiesteroide oxidoreductasa y sus combinaciones.

También se divulga en la presente un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la movilidad intestinal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una cualquiera de las fórmulas proporcionadas en la presente. La enfermedad o el trastorno asociado con la movilidad intestinal se puede seleccionar de diverticulosis, megacolon, pseudoobstrucción intestinal, estreñimiento, dispepsia, gastroparesia, síndrome del intestino irritable, y sus combinaciones. En realizaciones divulgadas particulares, la enfermedad o el trastorno asociado con la movilidad intestinal se selecciona de divertículos del intestino delgado, divertículos colónicos, diverticulitis, enfermedad diverticular dolorosa sin diverticulitis, hemorragia diverticular, megacolon agangliónico, megacolon idiopático crónico, megacolon adquirido, pseudoobstrucción secundaria crónica o intermitente, pseudoobstrucción intestinal idiopática, pseudoobstrucción intestinal aguda, y sus combinaciones.

Realizaciones particulares del compuesto divulgado se pueden usar como agonistas del receptor TGR5, moduladores de receptores de ácidos biliares y/o ligandos de receptores acoplados a proteína G.

Los objetivos, las características y las ventajas precedentes y otros de la invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, que procede con referencia a las figuras adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

LA FIG. 1 es una estructura de rayos X de una realización particular del alcaloide policíclico divulgado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Introducción

De particular interés en la comunidad científica son sistemas anulares no planos que se pueden construir a escala y presentan sustituyentes variados en el espacio tridimensional. Realizaciones particulares de compuestos divulgados definen una nueva serie de moléculas alcaloideas policíclicas con diferentes tamaños de anillo y topologías elaboradas mediante el método divulgado. En ciertas realizaciones, los compuestos elaborados mediante el método divulgado sufren manipulación de los grupos funcionales para elaborar diversos análogos útiles adicionales.

II. Términos y Abreviaturas

Las siguientes explicaciones de términos y abreviaturas se proporcionan para describir mejor la presente divulgación y para guiar a los expertos normales en la especialidad en la práctica de la presente divulgación. Según se usa en la presente, "que comprende" significa "que incluye" y las formas singulares "un(a)" o "uno" o "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. El término "o" se refiere a un solo elemento de elementos alternativos indicados o una combinación de dos o más elementos, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Una línea ondulada ("~~~~") se usa para indicar una desconexión de enlace, y una línea discontinua ("---") se usa para ilustrar que un enlace puede estar presente opcionalmente en una posición particular.

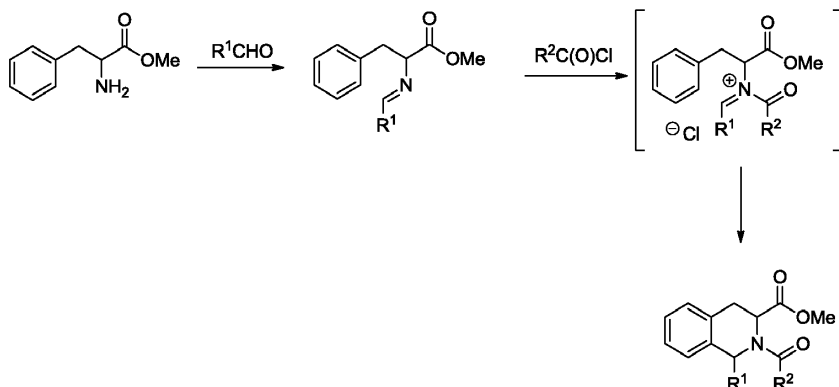
A menos que se explique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto normal en la especialidad a la que pertenece esta divulgación. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o las pruebas de la presente divulgación, métodos y materiales adecuados se describen posteriormente. Los materiales, los métodos y los ejemplos son solamente ilustrativos y no están destinados a ser limitativos. Otras características de la divulgación son evidentes a partir de la siguientes descripción detallada y las reivindicaciones.

A menos que se indique otra cosa, se ha de entender que todos los números que expresan cantidades de componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas, tiempos, etc., que se usan en la memoria descriptiva o las reivindicaciones, están modificados por el término "aproximadamente". Según esto, a menos que se indique otra cosa, implícitamente o explícitamente, los parámetros numéricos presentados son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas buscadas y/o los límites de detección bajo condiciones/métodos de prueba estándar. Cuando se distinguen directamente y explícitamente realizaciones de la especialidad anterior, los números de las realizaciones no son aproximaciones a menos que se cite la palabra "aproximadamente".

Definiciones de términos comunes en la química se pueden encontrar en Richard J. Lewis, Sr. (ed.), *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1997 (ISBN 0-471-29205-2).

A fin de facilitar la revisión de las diversas realizaciones de la divulgación, se proporcionan las siguientes explicaciones de términos específicos:

Ciclación de Aciliminio: Una reacción en la que un ion iminio se acila para formar un ion aciliminio intermedio, que es un electrófilo que se ciclará con sistemas anulares aromáticos bajo condiciones suaves. Un ejemplo de una ciclación de aciliminio se ilustra posteriormente, y se entiende solamente como una ilustración de la reacción, no una limitación:



Alifático: Un compuesto sustancialmente hidrocarbonado, o uno de sus radicales (p. ej., C₆H₁₃, para un radical hexano), incluyendo alcanos, alquenos, alquinos, incluyendo sus versiones cíclicas, e incluyendo además disposiciones de cadena lineal y ramificada, y además todos los estereoisómeros e isómeros posicionales. Este término también abarca compuestos alifáticos sustituidos.

Alcaloide: Un grupo de compuestos químicos, que contienen principalmente átomos de nitrógeno básicos, pero también pueden incluir compuestos relacionados que tienen propiedades neutras o débilmente ácidas.

5 **Alqueniilo:** Grupos hidrocarbonados que tienen cadenas de carbonos que contienen uno o más dobles enlaces.

Alquilo: Un grupo hidrocarbonado que tiene una cadena de carbonos saturada. La cadena puede ser cíclica, ramificada o no ramificada. El término **alquilo inferior** significa que la cadena incluye 1-10 átomos de carbono.

10 **Alquinilo:** Grupos hidrocarbonados que tienen cadenas de carbonos que contienen uno o más triples enlaces.

Análogo: Una molécula que difiere en estructura química de un compuesto original, por ejemplo un homólogo (que difiere en un incremento en la estructura química, tal como una diferencia en la longitud de una cadena alquílica), un fragmento molecular, una estructura que difiere en uno o más grupos funcionales, un cambio en la ionización. A menudo, los análogos estructurales se encuentran usando relaciones cuantitativas de estructura-actividad (QSAR), con técnicas tales como las divulgadas en Remington (*The Science and Practice of Pharmacology*, 21ª Edición (2005), capítulo 28).

20 **Aromático:** Típicamente, los compuestos "aromáticos" son hidrocarburos cíclicos insaturados que tienen enlaces sencillos y dobles alternos. Aromático abarca compuestos que comprenden solamente átomos de carbono e hidrógeno, y compuestos que comprenden uno o más heteroátomos, tales como, pero no limitados a, nitrógeno, oxígeno, azufre y cualquiera de sus combinaciones. Este término también abarca aromático sustituido.

25 **Arilo:** Un compuestos aromático sustancialmente hidrocarbonado, o uno de sus radicales (p. ej. C₆H₅) como un sustituyente unido a otro grupo o grupos, particularmente otros grupos orgánicos, y que tiene una estructura anular como la ejemplificada por, pero no limitada a, benceno, naftaleno, fenantreno, antraceno, etc. Este término también abarca compuestos arílicos sustituidos.

30 **Arilalquilo:** Un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza por un grupo arilo. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se proponen restos alquilo específicos, se puede usar la nomenclatura arilalcanilo, arilaqueniilo y/o arilalquinilo.

35 **Boc (t-Boc):** Un grupo *tert*-butiloxicarbonilo que funciona como un grupo protector en la síntesis, particularmente la síntesis de péptidos. Los grupos Boc se pueden retirar mediante ácidos fuertes, p. ej., HCl.

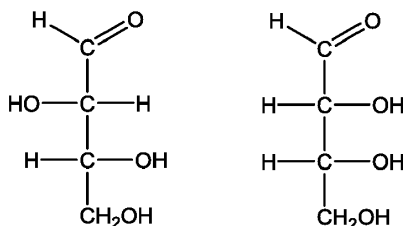
COSY: Espectroscopía de Correlación

40 **Cíclico:** Indica un compuesto de anillo cerrado sustancialmente hidrocarbonado, o uno de sus radicales. Los compuestos o sustituyentes cíclicos también pueden incluir uno o más centros de insaturación, pero no incluyen compuestos aromáticos. Un ejemplo de un compuesto cíclico es el ciclopentano.

45 **Reacción de Cicloadición:** Las cicloadiciones se caracterizan por dos componentes que se reúnen para formar dos nuevos enlaces sigma, en los extremos de ambos componentes, enlazándolos entre sí para formar un anillo, con una reducción en la longitud del sistema conjugado de orbitales en cada componente.

DCM: Diclorometano.

50 **Diastereoisómeros:** Isómeros ópticamente activos que contienen dos o más carbonos asimétricos con diferentes configuraciones en uno o más de los estereocentros y no son imágenes especulares entre sí, según se ejemplifica posteriormente:

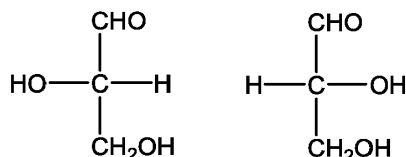


55 Los diastereoisómeros que difieren solamente en un estereocentro también se conocen como **epímeros**. Según se indica en la presente, los compuestos pueden existir como un solo diastereoisómero aislado, o pueden existir como una mezcla de diastereoisómeros. Según esto, si se indica una estereoquímica particular, el compuesto particular no se limita a ese estereoisómero particular.

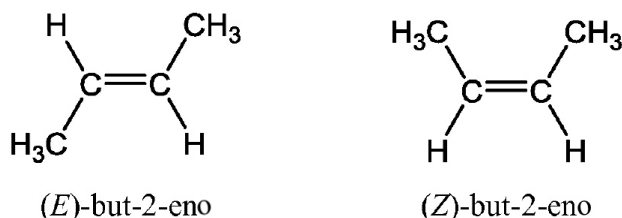
DMF: Dimetilformamida.

EDC: *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Enantiómeros: Isómeros ópticamente activos que contienen uno o más carbonos asimétricos que no son imágenes especulares superponibles entre sí, según se ejemplifica posteriormente:



Isómeros E/Z: Isómeros que difieren en la estereoquímica de un doble enlace. Un **isómero E** (de *entgegen*, la palabra alemana para "opuesto") tiene una configuración *trans* en el doble enlace, en el que los dos grupos de mayor prioridad están en lados opuestos del doble enlace. Un **isómero Z** (de *zusammen*, la palabra alemana para "junto") tiene una configuración *cis* en el doble enlace, en el que los dos grupos de mayor prioridad están en el mismo lado del doble enlace. Los isómeros E y Z del 2-buteno se muestran posteriormente:



Grupo funcional: Un grupo específico de átomos dentro de una molécula que es responsable de las reacciones químicas características de la molécula. Grupos funcionales ejemplares incluyen, sin limitación, $-(CH=CH)-$, $-(C\equiv C)-$, bencilo (R^aCH_2Ph), halo (flúor, cloro, bromo, yodo), aldehído (R^aCHO), haluro de acilo ($R^aC(O)X$) (donde X se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo), carbonato ($R^aOC(O)OR^b$), carboxilo ($R^aC(O)OH$), carboxilato (R^aCOO^-), éter (R^aOR^b), éster ($R^aC(O)OR^b$), hidroxilo (R^aOH), cetona ($R^aC(O)R^b$), éter silílico ($R^aSi(OR^d)R^bR^c$), peroxi (R^aOOR^b), hidropoxi (R^aOOH), fosfato ($R^aOP(O)(OH)_2$), fosforilo ($R^aP(O)(OH)_2$), fosfodiéster [$HOP(O)(OR^a)(OR^b)$], fosfina ($R^aPR^bR^c$), tiol (R^aSH), tioéter/sulfuro (R^aSR^b), disulfuro (R^aSSR^b), sulfinilo ($R^aS(O)R^b$), sulfonilo ($R^aSO_2R^b$), carbonotioílo ($R^aC(S)R^b$ o $R^aC(S)H$), sulfino ($R^aS(O)OH$), sulfo (R^aSO_3H), tiocianato (R^aSCN), isotiocianato (R^aNCS), oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida ($R^aC(O)NR^bR^c$), azida (N_3), azo (R^aNNR^b), ciano (R^aOCN), isocianato (R^aNCO), imida ($R^aC(O)NR^bC(O)R^c$), nitrilo (R^aCN), isonitrilo ($R^aN^+C^-$), nitro (R^aNO_2), nitroso (R^aNO), nitrometilo ($R^aCH_2NO_2$) y amina (NH_2 , NHR^a , NR^aR^b). Con referencia a estos grupos funcionales, R^a es el átomo de las fórmulas divulgadas en la presente al que se representa que está ligado el resto que contiene heteroátomo, y R^b , R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones.

HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

Hemiaminal: Un grupo funcional o tipo de compuesto químico que tiene un grupo hidroxilo y una amina ligados al mismo átomo de carbono.

Heteroalifático: Un grupo alifático, que contiene uno o más átomos distintos de carbono e hidrógeno, tales como, pero no limitados a, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, cloro, flúor, bromo, yodo y selenio. Este término también abarca compuestos heteroalifáticos sustituidos, compuestos heteroalifáticos saturados y compuestos heteroalifáticos insaturados.

Heteroarilo: Un grupo arilo, que contiene uno o más átomos distintos de carbono e hidrógeno, tales como, pero no limitados a, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, silicio, boro y selenio.

Heteroátomo: Cualquier átomo que no sea carbono o hidrógeno. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, boro, cloro, bromo, flúor y yodo.

Resto que contiene heteroátomo: Un resto presente en una molécula que contiene al menos un átomo que no es carbono o hidrógeno. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aldehído (R^aCHO), haluro de acilo ($RC(O)X$) (donde X se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo), carbonato ($R^aOC(O)OR^b$), carboxilo ($R^aC(O)OH$), carboxilato (R^aCOO^-),

éter (R^aOR^b), éster ($R^aC(O)OR^b$), hidroxilo (R^aOH), cetona ($R^aC(O)R^b$), éter silílico ($R^aR^bR^cSiOR^d$), peroxi (R^aOOR^b), hidroperoxi (R^aOOH), fosfato ($R^aOP(O)(OH)_2$), fosforilo ($R^aP(O)(OH)_2$), fosfodiéster [$HOP(O)(OR^a)(OR^b)$], fosfina ($PR^aR^bR^c$), tiol (R^aSH), tioéter/sulfuro (R^aSR), disulfuro (R^aSSR^b), sulfinilo ($R^aS(O)R^b$), sulfonilo ($R^aSO_2R^b$), carbonotioilo ($R^aC(S)R^b$ o $R^aC(S)H$), sulfino ($R^aS(O)OH$), sulfo (R^aSO_3H), tiocianato (R^aSCN), isotiocianato ($R^aNC(S)$), oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida ($R^aC(O)NR^bR^c$), azida (N_3), azo (R^aNNR^b), ciano (R^aOCN), isocianato (R^aNCO), imida ($R^aC(O)NR^bC(O)R^c$), nitrilo (R^aCN), isonitrilo ($R^aN^+C^-$), nitro (R^aNO_2), nitroso (R^aNO), nitrometilo ($R^aCH_2NO_2$) y amina (NH_2 , NHR^a , NR^aR^b). Con referencia a estos grupos funcionales, R^a es el átomo de las fórmulas divulgadas en la presente al que se representa que está ligado el resto que contiene heteroátomo, y R^b , R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones.

Heterocíclico: Se refiere a un compuesto de anillo cerrado o uno de sus radicales como un sustituyente unido a otro grupo, particularmente otros grupos orgánicos, donde al menos un átomo de la estructura anular es distinto de carbono, y típicamente es oxígeno, azufre y/o nitrógeno.

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol.

Serie homóloga u homologada: Una serie de compuestos orgánicos en la que cada miembro sucesivo tiene un átomo, o grupo de átomos, tal como un grupo metileno ($-CH_2$), adicional en su molécula al del método precedente. Por ejemplo, el metanol (CH_3OH), el etanol (CH_3CH_2OH) y el propanol ($CH_3(CH_2)_2OH$) forman una serie homóloga.

Inhibidor: Un compuesto que bloquea o suprime la velocidad de una reacción. Un inhibidor de enzima se une a una enzima y disminuye o bloquea completamente la actividad de la enzima. Un inhibidor de receptor se une a un receptor y típicamente bloquea la respuesta fisiológica o farmacológica asociada con el receptor.

Isómero: Una de dos o más moléculas que tienen el mismo número y tipo de átomos, pero que difieren en la disposición o configuración de los átomos.

MeOH: Metanol.

NMR: Resonancia magnética nuclear.

Olefina: Un hidrocarburo alifático insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. Las olefinas con un doble enlace son alquenos; las olefinas con dos dobles enlaces son alcadienos.

Farmacóforo: Un conjunto de características estructurales en una molécula que es reconocido en un centro receptor y confiere actividad biológica sobre la molécula. La IUPAC define un farmacóforo como "una agrupación de características estéricas y electrónicas que es necesaria para asegurar las interacciones supramoleculares óptimas con una diana biológica específica y desencadenar (o bloquear) su respuesta biológica". (Wermuth, C.G. y cols., "Glossary of terms used in medicinal chemistry," *Pure Appl. Chem.*, 1998).

Policíclico: Un compuesto que tiene al menos 2 anillos, tales como anillos aromáticos, anillos heteroaromáticos, anillos alifáticos cíclicos, anillos heteroalifáticos cíclicos, y cualquiera de sus combinaciones.

Grupo protector: Un átomo, más particularmente un grupo de átomos que, cuando se liga a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector se puede retirar selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison y cols., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililetanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratrilocarbonilo ("NVOC"), metanosulfonilo (Ms), p-toluenosulfonilo (Ts), y similares. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo bien está acilado o bien está alquilado tales como éteres bencílico y tritílico, así como éteres alquílicos, éteres tetrahidropiránílicos, éteres trialquilsilílicos (p. ej., grupos TMS o TIPPS), éteres sulfonílicos, tales como trifluorometanosulfonilo (Tf), y éteres alílicos.

Racemización: La conversión parcial, tal como mediante calor o reacción química, de un isómero en una mezcla de isómeros. La racemización se refiere particularmente a la conversión de enantiómeros, o isómeros ópticamente activos.

Racémico: Una muestra/un compuesto es racémico si hay presentes cantidades iguales de dos enantiómeros; la muestra/el compuesto tendrá una rotación óptica neta cero.

Aminación Reductiva: Una reacción que implica la conversión de un grupo carbonilo en una amina a través de una imina intermedia. La imina intermedia se reduce hasta la amina usando un agente reductor apropiado.

SAR: Relación estructura-actividad.

Estereoisómeros: Isómeros que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos unidos, pero que difieren solamente en la orientación tridimensional de los átomos en el espacio.

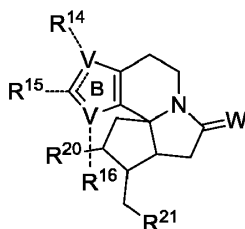
Sustituido: Un compuesto fundamental, tal como un compuesto arílico o alifático, o uno de sus radicales, que tiene acoplado al mismo, típicamente en lugar de un átomo de hidrógeno, un segundo sustituyente. Por ejemplo, los compuestos arílicos sustituidos o los sustituyentes pueden tener un grupo alifático acoplado al anillo cerrado de la base arílica, tal como con tolueno. De nuevo, solamente a modo de ejemplo y sin limitación, un hidrocarburo puede tener un sustituyente unido al mismo, tal como uno o más halógenos, un grupo arilo, un grupo cíclico, un grupo heteroarilo o un grupo heterocíclico. Se indica expresamente que ciertos sustituyentes citados en la presente están sustituidos, tales como "alifático sustituido". Sin embargo, un sustituyente que no se cite expresamente como sustituido puede tener no obstante uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por algún otro resto, como será entendido por una persona de experiencia normal en la especialidad.

TEA: Trietilamina.

Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o las pruebas de la presente divulgación, posteriormente se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, controlará la presente memoria descriptiva, incluyendo las explicaciones de los términos. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretender ser limitativos.

III. Visión general de compuestos alcaloideos policíclicos

Realizaciones particulares tratan de la síntesis de compuestos alcaloideos policíclicos que tienen una Fórmula general 9, ilustrada posteriormente, Realizaciones particulares tratan de alcaloides policíclicos que tienen las siguientes fórmulas generales ilustradas posteriormente.



Fórmula 9

Con referencia a la Fórmula 9,

una línea discontinua ("---") se usa para ilustrar que un enlace pueden estar presente opcionalmente;

R^{14} y R^{15} junto con el átomo al que está ligado cada uno forman un anillo aromático de seis miembros;

R^{16} se selecciona de alifático, halógeno, heteroalifático o hidrógeno;

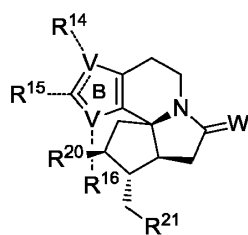
R^{20} se selecciona de alifático, halógeno o hidrógeno;

R^{21} se selecciona de alifático, halógeno, hidrógeno, nitro o NH_2 ;

W es oxígeno;

el V que soporta R^{14} es carbono y el V restante se selecciona de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde cuando R^{21} es NH_2 , R^{20} es metilo o hidrógeno.

Realizaciones particulares de compuestos de la invención se proporcionan en la Fórmula 10.

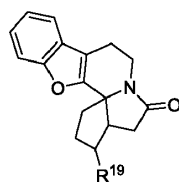
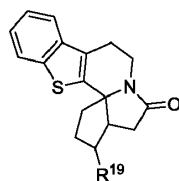


Fórmula 10

En donde R^{14} a R^{16} , R^{20} y R^{21} son como se definen en la fórmula 9.

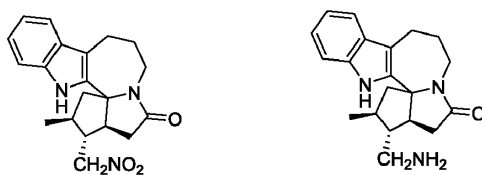
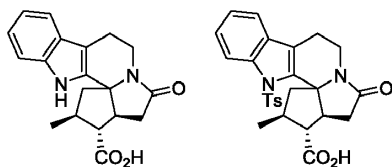
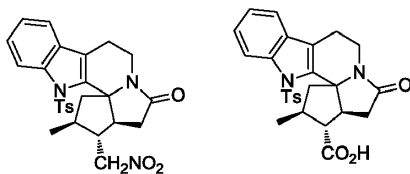
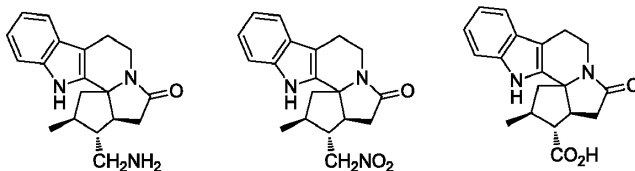
5

Realizaciones particulares de alcaloides policíclicos que tienen un anillo aromático de cinco miembros B tienen las siguientes estructuras.



10

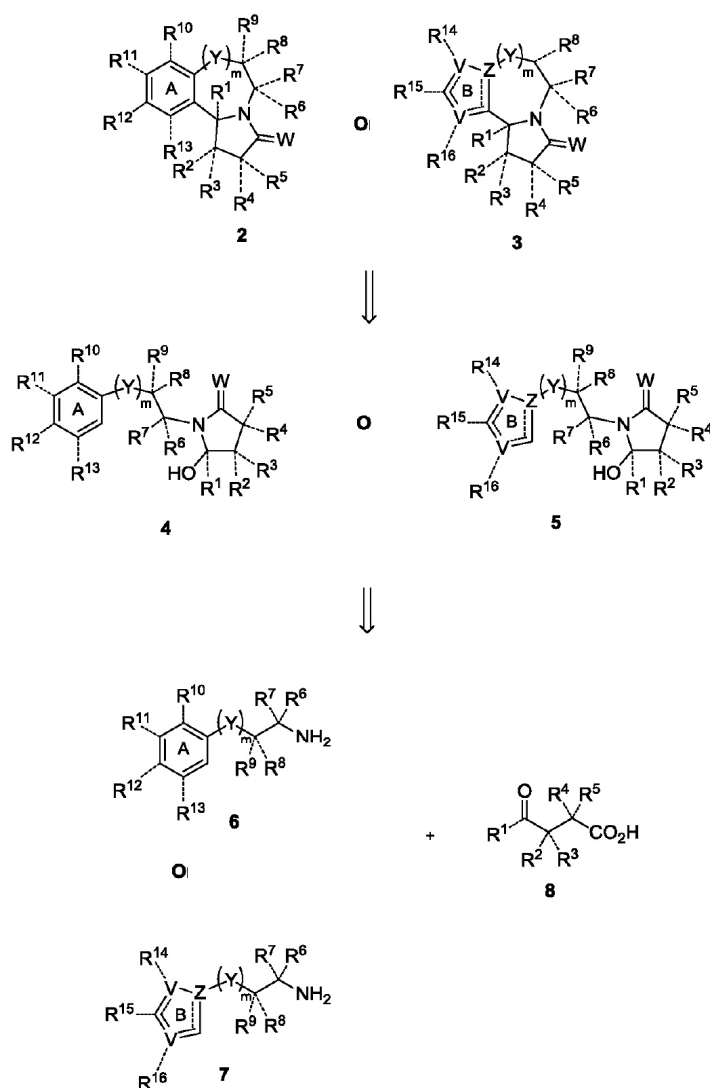
Realizaciones de trabajo particulares tienen las siguientes estructuras.



15

IV. Síntesis de Alcaloides policíclicos

Se describe la síntesis de alcaloides policíclicos. Realizaciones particulares tratan de la síntesis de alcaloides policíclicos que tienen un anillo aromático de seis miembros A condensado o un anillo de cinco miembros B condensado. Un esquema retrosintético para estos compuestos se presenta en el Esquema 1. Según el Esquema 1, los alcaloides policíclicos **2** o **3** se pueden elaborar a partir de los productos intermedios **4** o **5** a través de una ciclación de aciliminio, respectivamente. Los productos intermedios **4** o **5** se pueden formar a partir del acoplamiento de las aminas aromáticas **6** o **7**, respectivamente, con el ácido carboxílico **8**.



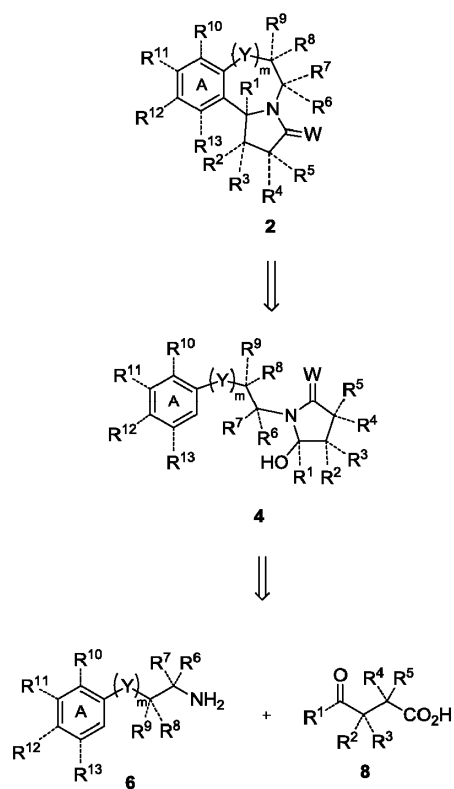
Esquema 1

Con referencia al Esquema 1, R¹ se selecciona de hidrógeno, alifático, arilo, un resto que contiene heteroátomo, o está unido bien a R² o bien a R³, para formar un alifático cíclico de cuatro, cinco o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, un heterociclo cíclico de cuatro, cinco o siete miembros. En realizaciones particulares, R¹ es una cadena alifática unida a R² o R³ o una cadena heteroalifática unida bien a R² o bien a R³.

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alifático, arilo, alifático y unido a R¹, heteroalifático y unido a R¹, o, cuando R¹ es hidrógeno, R² y R³ pueden ser alifáticos y unidos entre sí para formar un alifático cíclico de cinco, seis o siete miembros, tal como alcano o alqueno cíclico, o heteroalifáticos y unidos entre sí para formar un heterociclo de cinco, seis o siete miembros.

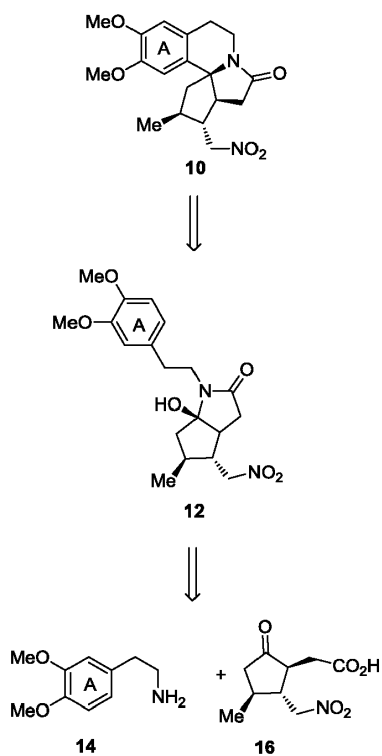
En realizaciones particulares, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, hidrógeno o cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluoro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico,

- peroxi, hidropoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbonotioilo, sulfino, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y $NR^{17}R^{18}$ en donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R^6 o R^7 y al menos uno de R^8 o R^9 se pueden seleccionar para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un alifático cíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, tal como alcano o alqueno cíclico, o un heterociclo de cuatro, cinco, seis o siete miembros. En otras realizaciones, R^7 y R^9 no están presentes en la molécula, los átomos de carbono que soportan R^6 y R^8 están unidos a través de un doble enlace y R^6 y R^8 se seleccionan para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros. En otras realizaciones, R^6 y R^8 no están presentes en la molécula, los átomos de carbono que soportan R^7 y R^9 están unidos a través de un doble enlace y R^7 y R^9 se seleccionan para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros.
- R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, hidrógeno, y cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluoro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico, peroxi, hidropoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbonotioilo, sulfino, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y $NR^{17}R^{18}$ en donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones.
- R^{14} , R^{15} y R^{16} se pueden seleccionar independientemente de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno; y m es cero o uno. En realizaciones particulares, R^{14} , R^{15} y R^{16} se pueden seleccionar independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluoro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico, peroxi, hidropoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbonotioilo, sulfino, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y $NR^{17}R^{18}$ en donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R^{14} y R^{15} juntos se pueden seleccionar para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un alifático cíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, un heterociclo de cuatro, cinco, seis o siete miembros o un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros. En otras realizaciones, R^{15} y R^{16} juntos se pueden seleccionar para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un alifático cíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, un heterociclo de cuatro, cinco, seis o siete miembros, o un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros.
- W se selecciona de oxígeno, azufre y NR^{17} en donde R^{17} se selecciona de alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, e hidrógeno; Y se selecciona de $-(CH_2)-$, $-(CHR^{17})-$ y $-(CR^{17}R^{18})-$, oxígeno, azufre, cualquier forma oxidada de azufre, tal como (pero no limitada a) sulfonilo y sulfinilo, y NR^{17} en donde R^{17} se selecciona de alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno, V se selecciona independientemente de un átomo de carbono sp^3 o sp^2 , oxígeno, azufre, nitrógeno y NR^{17} en donde R^{17} se selecciona de alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno, y cualquiera de sus combinaciones; Z se selecciona de un átomo de carbono sp^3 o sp^2 , (CR^{17}) o nitrógeno; y m es cero o uno.
- El esquema retrosintético para alcaloides policíclicos que tienen un anillo de seis miembros A condensado se ilustra en el Esquema 2, donde los sustituyentes son como se citan anteriormente.

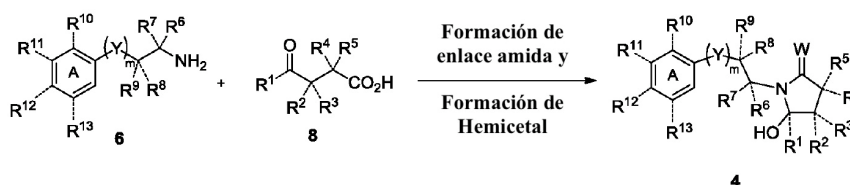
**Esquema 2**

Una retrosíntesis ejemplar de realizaciones particulares se ilustra en el Esquema 3. Un experto normal en la especialidad identificará que los compuestos **10**, **12** y **16** pueden ser bien racémicos o bien diastereoisómeramente puros.

5

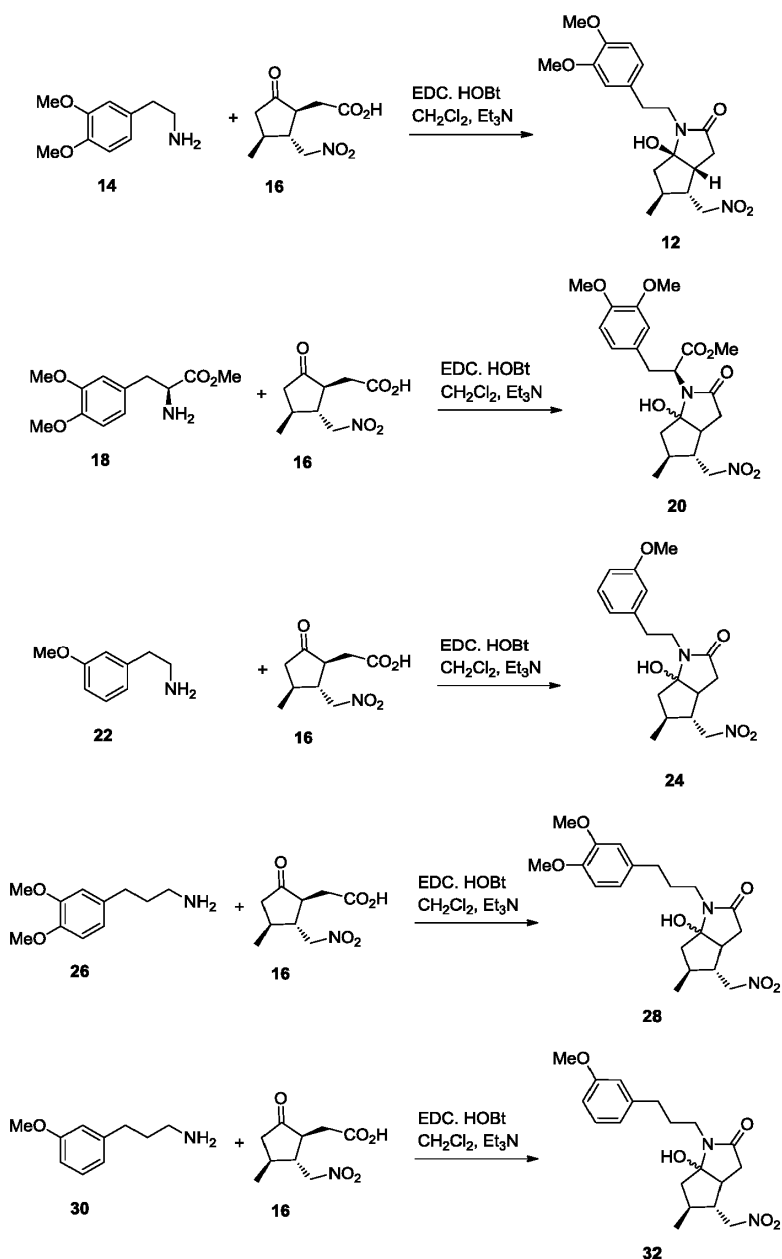
**Esquema 3**

La síntesis directa de los alcaloides policíclicos que tienen un anillo aromático de seis miembros A condensado comienza con la formación de un producto intermedio de hemiaminal **4**, según se ilustra en el Esquema 4. Esta conversión trata del acoplamiento de la amina **6** con el ácido carboxílico **8** usando cualquier reactivo conocido para un experto normal en la especialidad para activar el resto ácido carboxílico presente en el ácido carboxílico **8**, incluyendo, pero no limitado a, *N*-etil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), dicitohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxí-7-aza-benzotriazol (HOAt) y hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o cualquiera de sus combinaciones. La reacción de acoplamiento también utiliza una base útil para la formación del enlace amida incluyendo, pero no limitada a, aminas alifáticas, tales como trietilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y diisopropiletilamina. Después de la formación de la amida, la molécula puede sufrir una formación de hemiaminal intramolecular que proporciona el producto intermedio de hemiaminal **4**. Un experto normal en la especialidad identificará que la amina **6**, el ácido carboxílico **8** y el producto intermedio de hemiaminal **4** pueden ser diastereoisómeramente puros o racémicos. Un experto normal en la especialidad identificará que el producto intermedio de hemiaminal se puede aislar, pero no necesita para que se lleven a cabo reacciones posteriores.



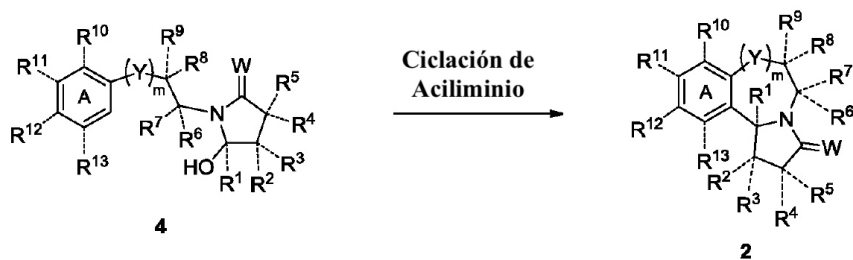
Esquema 4

En realizaciones particulares, la formación del enlace amida y la formación del hemiaminal se realizaron con la amina **14**, **18**, **22**, **26** y **30** y el ácido carboxílico **16** para formar uno cualquiera de los hemiaminales **12**, **20**, **24**, **28** y **32** (Esquema 5). Realizaciones particulares tratan del uso de EDC, HOBt y Et₃N en diclorometano para llevar a cabo las reacciones. Un experto normal en la especialidad identificará que aunque se ilustra una estereoquímica particular en el Esquema 5, se pueden utilizar otros estereoisómeros del ácido carboxílico **16** en la presente reacción. En realizaciones particulares, la formación del hemiaminal daba como resultado la formación de un sistema de anillos condensados en *cis*, según se ilustra en el Esquema 4.



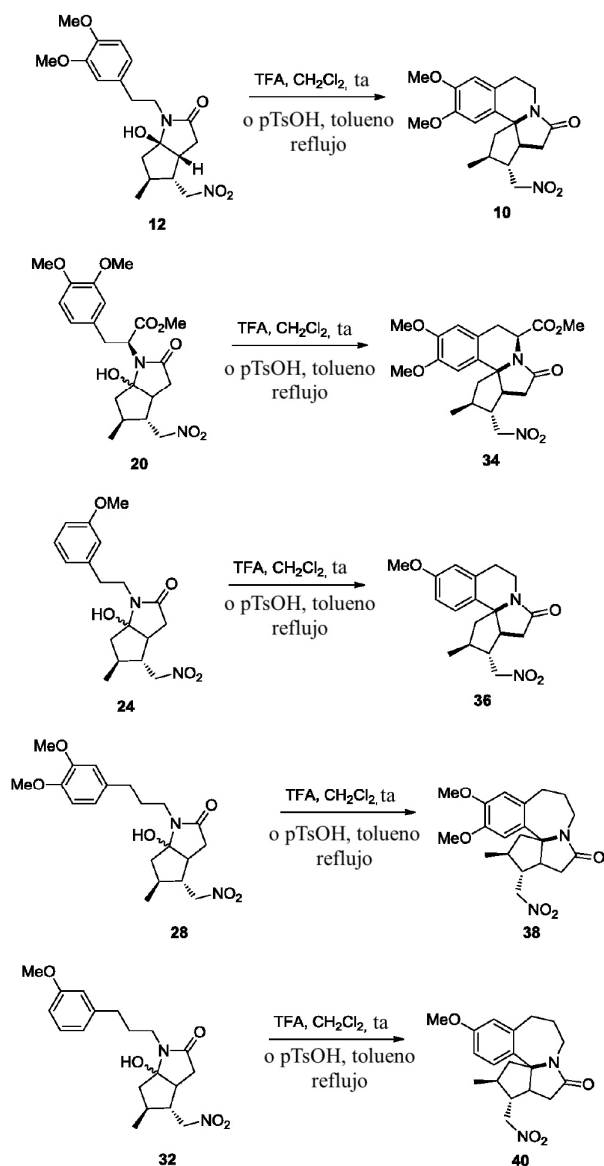
Esquema 5

Una vez que se forma el producto intermedio de hemiaminal 4, se puede someter a condiciones de reacción eficaces para promover una ciclación de aciliminio (Esquema 6). Condiciones adecuadas para promover una ciclación de aciliminio pueden incluir usar un ácido, particularmente un ácido orgánico, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido canforsulfónico. El tratamiento de un hemiaminal con un ácido apropiado forma el alcaloide policíclico 2 deseado. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, Y, W y m son como se describe previamente.



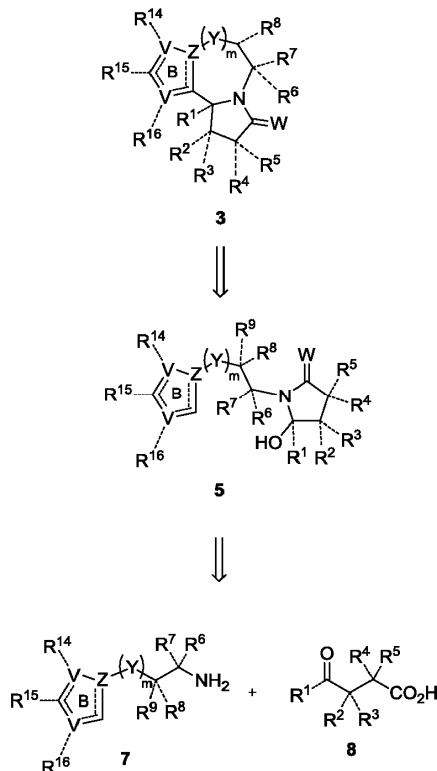
Esquema 6

En realizaciones particulares, la ciclación de aciliminio se llevó a cabo usando TFA en diclorometano a temperatura ambiente, o p-TsOH en tolueno a temperatura de reflujo (Esquema 7). Tanto los reactivos como las condiciones de reacción daban como resultado la formación de los alcaloides policíclicos **10**, **34**, **36**, **38** y **40**. Un experto normal en la especialidad identificará que los compuestos **12**, **20**, **24**, **28**, **32**, **10**, **34**, **36**, **38** y **40** pueden tener la estereoquímica particular ilustrada en el Esquema 7, cualquier combinación de diastereoisómeros, o pueden ser racémicos.



Esquema 7

Realizaciones particulares tratan de la síntesis de alcaloides policíclicos que tienen un anillo aromático de cinco miembros B condensado. Un esquema retrosintético para estos compuestos se presenta en el Esquema 8. Según el Esquema 8, el alcaloide policíclico **3** se puede formar a partir del producto intermedio de hemiaminal **5** a través de una ciclación de aciliminio. El producto intermedio de hemiaminal **5** se puede formar al acoplar aminas aromáticas **7** con ácido carboxílico **8**.



Esquema 8

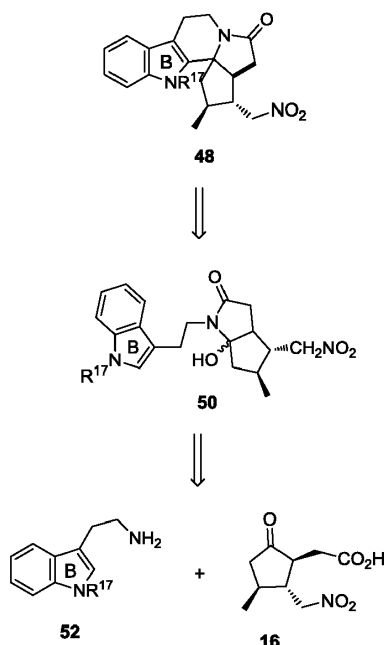
Con referencia al Esquema 8, R¹ se selecciona de hidrógeno, alifático, arilo, un resto que contiene heteroátomo, o está unido bien a R² o bien a R³, para formar un alifático cíclico de cuatro, cinco o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, un heterociclo cíclico de cuatro, cinco o siete miembros. En realizaciones particulares, R¹ es una cadena alifática unida a R² o R³ o una cadena heteroalifática unida bien a R² o bien a R³. R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alifático, arilo, alifático y unido a R¹, heteroalifático y unido a R¹, o, cuando R¹ es hidrógeno, R² y R³ pueden ser alifáticos y unidos entre sí para formar un alifático cíclico de cinco, seis o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, o heteroalifáticos y unidos entre sí para formar un heterociclo de cinco, seis o siete miembros.

En realizaciones particulares, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, hidrógeno, o cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico, peroxi, hidropoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfino, sulfonilo, carbonotioilo, sulfino, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y NR¹⁷R¹⁸ en donde R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ y al menos uno de R⁸ o R⁹ se pueden seleccionar para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un alifático cíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, tal como alcano o alqueno cíclico, o un heterociclo de cuatro, cinco, seis o siete miembros. En otras realizaciones, R⁷ y R⁹ no están presentes en la molécula, los átomos de carbono que soportan R⁶ y R⁸ están unidos a través de un doble enlace y R⁶ y R⁸ se seleccionan para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros. En otras realizaciones, R⁶ y R⁸ no están presentes en la molécula, los átomos de carbono que soportan R⁷ y R⁹ están unidos a través de un doble enlace, y R⁷ y R⁹ se seleccionan para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros.

R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se pueden seleccionar independientemente de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno; y m es cero o uno. En realizaciones particulares, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se pueden seleccionar independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico, peroxi,

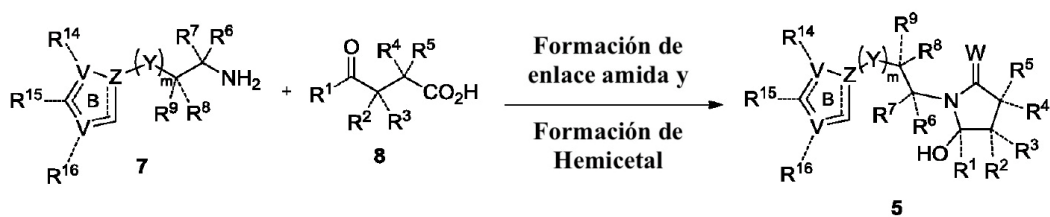
hidroperoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbonotioílo, sulfino, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ en donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, R^{14} y R^{15} juntos se pueden seleccionar para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un alifático cíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, un heterociclo de cuatro, cinco, seis o siete miembros, o un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros. En otras realizaciones, R^{15} y R^{16} juntos se pueden seleccionar para formar, junto con el átomo al que está ligado cada uno, un alifático cíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, tal como un alcano o alqueno cíclico, un heterociclo de cuatro, cinco, seis o siete miembros, o un anillo aromático o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros. W se selecciona de oxígeno, azufre y NR^{17} en donde R^{17} se selecciona de alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno; Y se selecciona de $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CHR}^{17})-$ y $-(\text{CR}^{17}\text{R}^{18})-$, oxígeno, azufre, cualquier forma oxidada de azufre, tal como (pero no limitada a) sulfonilo y sulfinilo, y NR^{17} en donde R^{17} se selecciona de alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno, V se selecciona independientemente de un átomo de carbono sp^3 o sp^2 , oxígeno, azufre, nitrógeno y NR^{17} en donde R^{17} se selecciona de alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo e hidrógeno, y cualquiera de sus combinaciones; Z se selecciona de un átomo de carbono sp^3 o sp^2 , (CR^{17}) o nitrógeno; y m es cero o uno.

Una retrosíntesis ejemplar de realizaciones particulares se ilustra en el Esquema 9. Un experto normal en la especialidad identificará que los compuestos **48**, **50** y **16** pueden poseer la estereoquímica que se ilustra o cualquiera de sus combinaciones.



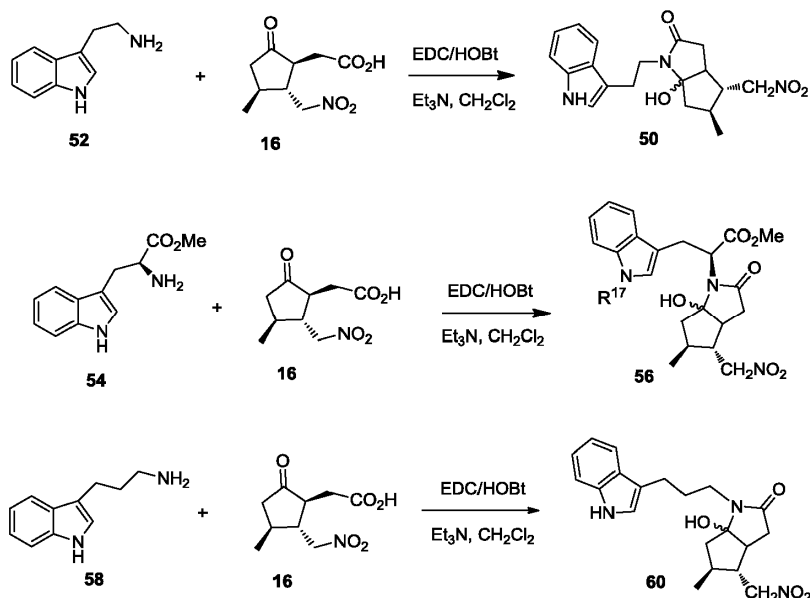
Esquema 9

La síntesis directa de los alcaloides policíclicos que tienen un anillo aromático de cinco miembros B condensado comienza con la elaboración de un producto intermedio de hemiaminal **5** (Esquema 10). Esta conversión trata del acoplamiento de la amina **7** con el ácido carboxílico **8** usando cualquier reactivo conocido por un experto normal en la especialidad para activar el resto ácido carboxílico presente en el ácido carboxílico **8**, incluyendo, pero no limitado a, *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), dicitohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt) y hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o cualquiera de sus combinaciones. La reacción de acoplamiento también utiliza una base útil para la formación del enlace amida incluyendo, pero no limitados a, aminas alifáticas, tales como trietilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y diisopropiletilamina. Después de la formación de la amida, la molécula puede sufrir formación de hemiaminal intramolecular dando como resultado el producto intermedio de hemiaminal **5**. Un experto normal en la especialidad identificará que la amina **7**, el ácido carboxílico **8** y el producto intermedio de hemiaminal **5** pueden ser diastereoisómeramente puros o racémicos.



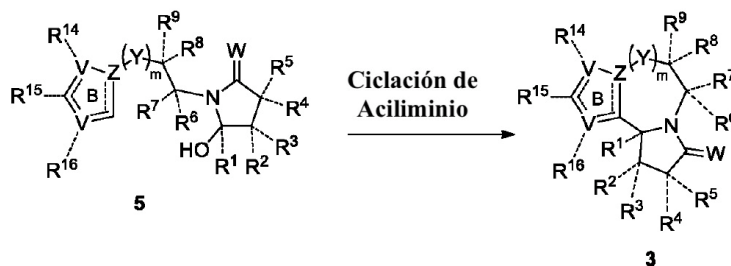
Esquema 10

Para realizaciones de trabajo divulgadas, la formación del enlace amida y la formación de hemiaminal se realizaron con una cualquiera de las aminas **52**, **54** o **58** y el ácido carboxílico **16** para formar uno cualquiera de los hemiaminales **50**, **56** o **60**. Realizaciones particulares tratan de usar EDC, HOBT y Et₃N en diclorometano para llevar a cabo las reacciones. Los compuestos ilustrados en el Esquema 11 se pueden elaborar con la estereoquímica particular mostrada, cualquier combinación de diastereoisómeros o pueden ser racémicos. En realizaciones particulares, la formación del hemiaminal daba como resultado la formación de un sistema anular *cis*.



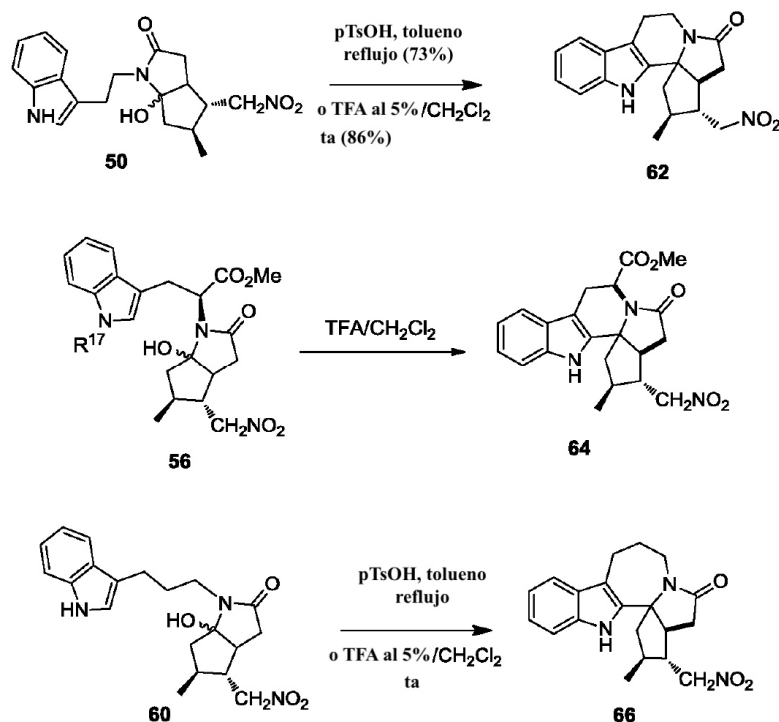
Esquema 11

Una vez que se forma el producto intermedio de hemiaminal **5**, se puede someter a condiciones de reacción eficaces para promover una ciclación de aciliminio (Esquema 12). Condiciones adecuadas para promover una ciclación de aciliminio pueden incluir usar un ácido, particularmente un ácido orgánico, tal como (pero no limitado a) ácido trifluoroacético (TFA), ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) y ácido canforsulfónico (CSA). El tratamiento del hemiaminal con un ácido apropiado puede formar el alcaloide policíclico **3** deseado. R¹ - R¹⁶, Y, Z, V, W y m son como se describe previamente.



Esquema 12

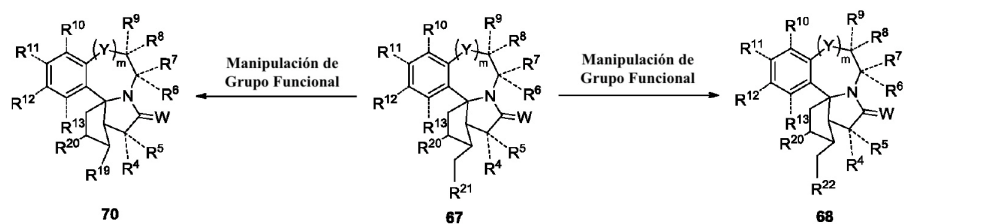
En realizaciones particulares, la ciclación de aciliminio se llevó a cabo usando TFA en diclorometano a temperatura ambiente, o p-TsOH en tolueno a reflujo. Tanto los reactivos como las condiciones de reacción convertían los productos intermedios de hemiaminal **50**, **56** o **60** en los alcaloides policíclicos respectivos, tales como **62**, **64** y **66**. Un experto normal en la especialidad identificará que los compuestos ilustrados en el Esquema 13 pueden tener la estereoquímica particular mostrada, cualquier combinación de diastereoisómeros, o pueden ser racémicos.



Esquema 13

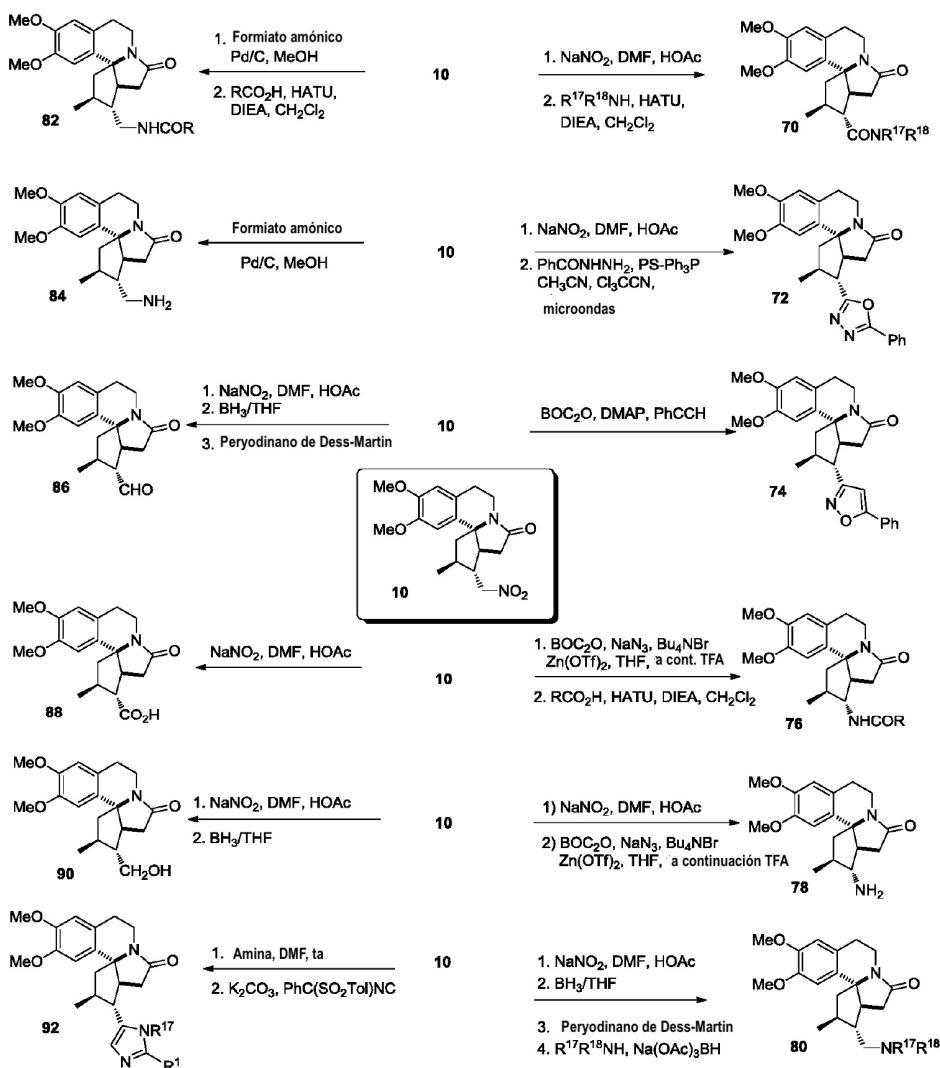
V. Modificaciones Estructurales Adicionales de Alcaloides policíclicos

Las estructuras químicas de los alcaloides policíclicos divulgados elaborados según las síntesis ejemplares descritas anteriormente se pueden modificar adicionalmente para producir análogos adicionales. Ciertas realizaciones de policiclo estructuralmente modificado se pueden elaborar a partir del producto intermedio **67**, según se ilustra en el Esquema 14. Por ejemplo, el alcaloide policíclico **67** se puede convertir en el derivado **68**, en donde R^{21} se ha convertido en R^{22} . En otras realizaciones, el alcaloide policíclico **67** se puede convertir en el derivado **70**. Un experto normal en la especialidad identificará que las condiciones usadas para modificar adicionalmente las estructuras químicas de los análogos policíclicos dependerán del tipo de transformación que se desee y la identidad del sustituyente R^{21} . Con respecto al Esquema 14, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Y , W y m son como se describe previamente. R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} se pueden seleccionar de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, e hidrógeno. En realizaciones particulares, R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluoro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico, peroxi, hidropoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbonotioilo, sulfino, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y $NR^{17}R^{18}$ en donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones.



Esquema 14

Ejemplos ejemplares de realizaciones particulares se ilustran en el Esquema 15.

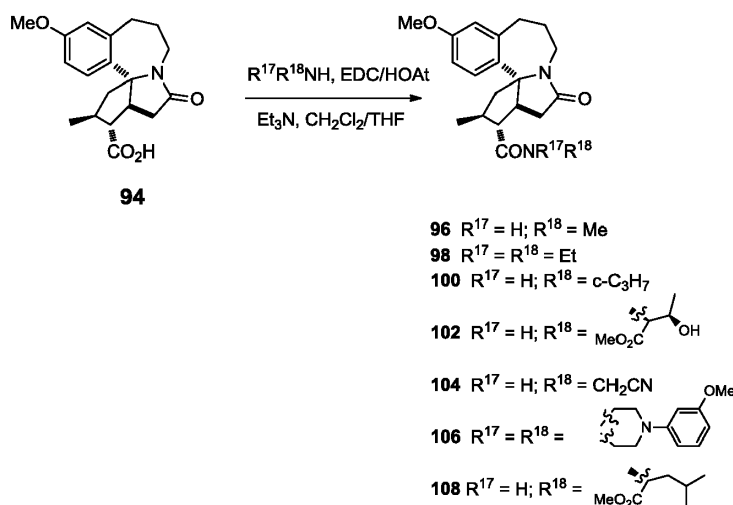


Esquema 15

Con referencia al Esquema 15, el grupo nitrometilo se transformó para elaborar análogos adicionales. La amina **84** se preparó mediante hidrogenación por transferencia catalítica según el método de Deprez (Deprez-Poulain, R.; y cols. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5287; Deprez-Poulain, R., y cols. *Green Chem.* **2010**, 12, 961). El grupo nitrometilo de **10** también se transformó en el ácido carboxílico **88** usando nitrito sódico en una mezcla de dimetilformamida (DMF) y ácido acético (usando el método según Mineno, T.; Miller, M.J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6591). El ácido **88** se redujo hasta el alcohol **90** y a continuación se reoxidó hasta el aldehído **86** con peryodinato de Dess-Martin. Además, el ácido **88** se transformó usando una transposición de Curtius para dar una amina protegida con Boc, seguido por la conversión en la amina libre **78** (Leogane, O.; Lebel, H. *Org. Synth.* 2009, 86, 113). Se prepararon amidas a partir bien

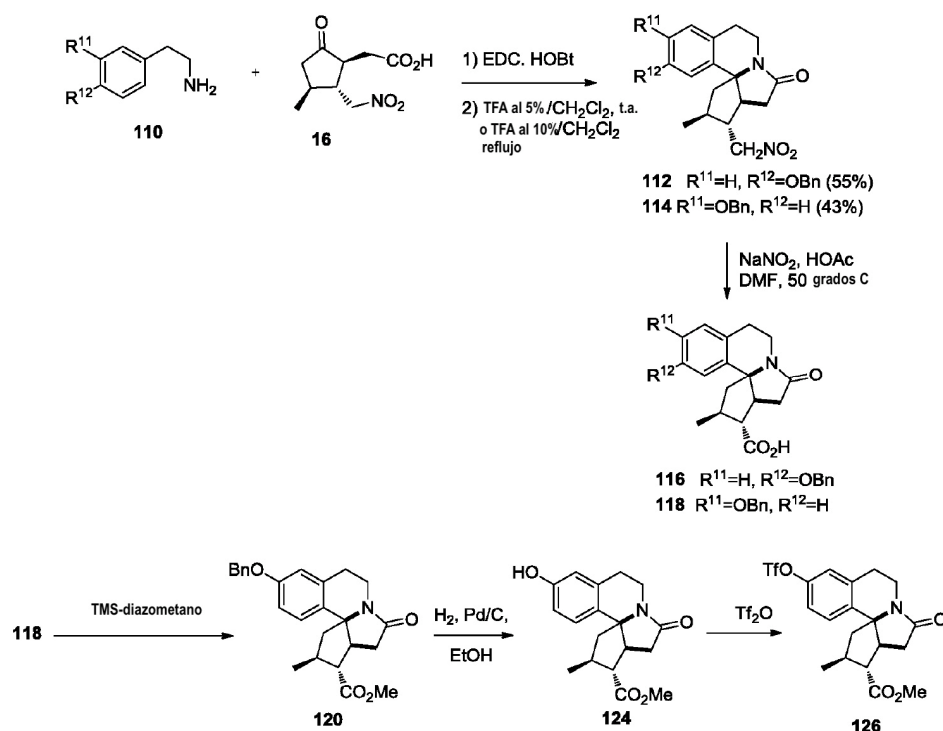
del ácido **88** o bien de la amina libre **78** bajo condiciones estándar, mientras que el aldehído **86** se sometió a aminación reductiva. El propio grupo nitrometilo también servía como un precursor de óxido de nitrilo, que a continuación se sometió a reacciones de cicloadición [3+2] (Basel, Y.; Hassner, A. *Synthesis*, **1997**, 309). Estos aldehído y ácido carboxílico recientemente generados permiten que se elaboren análogos adicionales. Por ejemplo, el ácido **88** se convirtió en el oxadiazol **72** mediante radiación de microondas (Wang, Y., y cols. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 105) mientras que **10** se convirtió en el isoxazol **74**. Un experto normal en la especialidad identificará que todos los compuestos del Esquema 14 pueden tener la estereoquímica particular ilustrada, cualquier combinación de diastereoisómeros, o pueden ser racémicos.

- 10 El ácido **94** se acopló con diversas aminas, según se ilustra en el Esquema 16. En realizaciones particulares, estas reacciones se llevaron a cabo como se describe previamente con los reactivos de acoplamiento divulgados. Se formaron usando este método amidas sustituidas con alquilo (**96** y **98**), amidas sustituidas con ciclopropilo (**100**), amidas asimétricas (**102** y **108**), amidas que contienen nitrilo (**104**) y amidas sustituidas con piperacina (**106**).



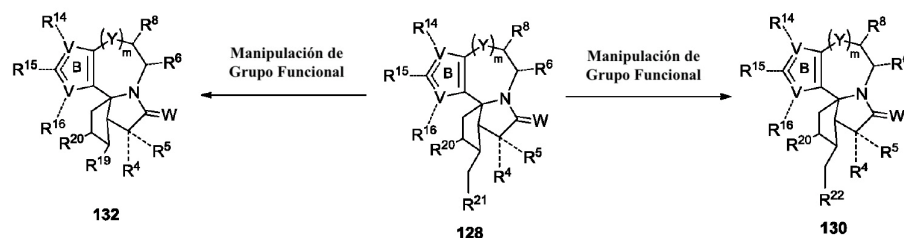
15 Esquema 16

Otras realizaciones tratan de la síntesis de fenoles policíclicos usando, por ejemplo, la secuencia de reacciones ilustrada en el Esquema 17. En estas realizaciones, el anillo aromático de la amina **110** se monosustituía con un grupo bencilo en la posición bien *meta* (**114**) o bien *para* (**112**). Un experto normal en la especialidad identificará que el presente método no se limita a anillos fenílicos sustituidos solamente en *meta* o *para*. La reacción de acoplamiento y la ciclación posterior descritas previamente se llevaron a cabo para elaborar un compuesto policíclico monobencilado **112** (o **114**). El compuesto **112** (o **114**) se convirtió en un ácido carboxílico (**116** y **118**, respectivamente), que posteriormente se alquiló, tal como mediante metilación, formando un éster. A continuación, el grupo protector de bencilo se retiró mediante hidrogenación para proporcionar un fenol libre. El fenol libre se modificó adicionalmente para proporcionar un compuesto funcionalizado, tal como triflato **126**. En realizaciones particulares, el triflato **126** se formó al tratar el fenol **124** con anhídrido trifílico (Tf_2O).



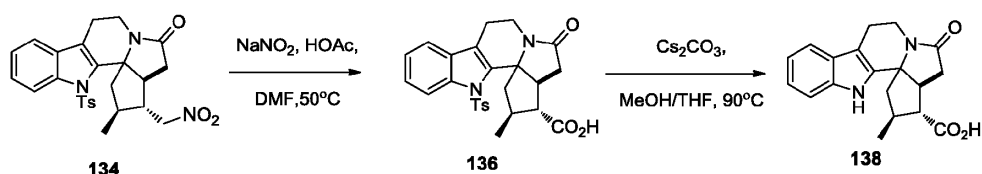
Esquema 17

Realizaciones particulares tratan de alcaloides policíclicos que comprenden un anillo de cinco miembros B condensado que tiene la fórmula general ilustrada en el Esquema 18. En realizaciones particulares, el alcaloide policíclico **128** se puede convertir en el derivado **130**, en el que R^{21} se ha convertido en R^{22} . En otras realizaciones, el alcaloide policíclico **128** se puede convertir en el derivado **132**. Un experto normal en la especialidad identificará que las condiciones usadas con estas manipulaciones de grupos funcionales dependerán del tipo de transformación que se desee y la identidad del sustituyente R^{21} . $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^8, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{Y}, \text{V}, \text{W}$ y m son como se describe previamente. $\text{R}^{19}, \text{R}^{20}, \text{R}^{21}, \text{R}^{22}$ se pueden seleccionar de alifático, arilo, halógeno, un resto que contiene heteroátomo, e hidrógeno. En realizaciones particulares, $\text{R}^{19}, \text{R}^{20}$ y R^{21} se seleccionan independientemente de alcano, alqueno, alquino, bencilo, fenilo, bromo, cloro, fluoro, yodo, aldehído, haluro de acilo, carbonato, carboxilo, carboxilato, éter, éster, hidroxilo, cetona, éter silílico, peroxi, hidroperoxi, fosfato, fosforilo, fosfodiéster, fosfina, tiol, tioéter/sulfuro, disulfuro, sulfinilo, sulfonilo, carbonotioilo, sulfinio, sulfo, tiocianato, isotiocianato, oxazol, oxadiazol, imidazol, triazol, tetrazol, amida, azida, azo, ciano, isocianato, imida, nitrilo, isonitrilo, nitro, nitroso, nitrometilo y $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ en donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, heteroarilo, y cualquiera de sus combinaciones.

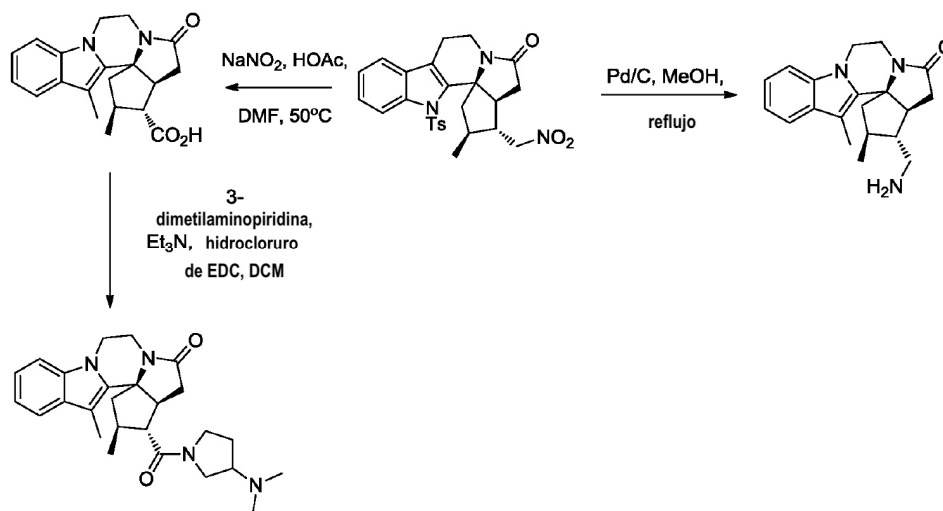


Esquema 18

En realizaciones particulares, los alcaloides policíclicos que comprenden un benzopirrol pueden sufrir manipulación de un grupo funcional. Por ejemplo, el Esquema 19 ilustra convertir el resto nitrometilo del alcaloide policíclico **134** en ácido carboxílico **136** usando nitrito sódico en ácido acético y dimetilformamida. El grupo protector de pirrol se retiró posteriormente al tratar el ácido **136** con carbonato de cesio en metanol y tetrahidrofurano, para elaborar el alcaloide policíclico **138**. Una realización adicional se ilustra en el Esquema 20 en el que se realizan transformaciones similares. Según se indica en la presente, los compuestos ilustrados en los Esquemas 19 y 20 pueden tener la estereoquímica particular mostrada, cualquier combinación de diastereoisómeros, o pueden ser racémicos.



Esquema 19



Esquema 20

5 VI. Aplicaciones Biológicas

Los alcaloides de eritrina y sus homólogos, tales como schelhammerano, B-homoeritrinano, A-noreritrinano y A-norschelhammerano, son compuestos biológicamente activos. Por lo tanto, los compuestos divulgados pueden exhibir una variedad similar de actividades farmacológicas. Estas actividades farmacológicas incluyen, pero no se limitan a, propiedades similares a las del curare, sedantes, hipotensivos o depresoras del sistema nervioso central. Estos compuestos pueden ser antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina (nACh-R), que está implicado en la excitación neuronal del músculo esquelético. La disposición plana de los compuestos divulgados también permite la intercalación entre pares de bases de ADN. Además, estos compuestos pueden ser inhibidores de proteína cinasa. En realizaciones divulgadas particulares, los compuestos se pueden usar como agonistas de TGR5, antagonistas de TGR5, moduladores de receptores de ácidos biliares y/o ligandos de receptores acoplados a proteína G. Los compuestos divulgados en la presente son capaces de actuar como agonistas de TGR5, antagonistas de TGR5, modulando de ese modo TGR5, que está implicado en varios procesos biológicos dentro del cuerpo, incluyendo homeostasis de energía y/o glucosa, neurotransmisión y señalización inflamatoria. Compuestos divulgados ejemplares son eficaces como agonistas de TGR5 eficaces y se pueden usar para tratar trastornos de los lípidos y la glucosa.

Realizaciones del compuesto divulgado en la presente se pueden usar para tratar y/o prevenir enfermedades/trastornos asociados con la actividad de receptores de ácidos biliares. En realizaciones divulgadas particulares, el compuesto mejora la sensibilidad a insulina, reduce la hepatoesteatosis, disminuye los lípidos hepáticos, LDL-C, los niveles de TG y el colesterol sérico y también puede incrementar el gasto energético. Como tal, el compuesto actualmente divulgado es útil para tratar la diabetes de tipo II. Además, el compuesto, como modulador de receptores de ácidos biliares, se puede usar para tratar y/o prevenir uno o más de los siguientes trastornos/enfermedades: colestasis, enfermedad hepática colestática, prurito colestático, xantomatosis cerebrotendinosa, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática grasa no alcohólica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diversos cánceres (p. ej., piel, pulmón, colon), enfermedades metabólicas y deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa. El compuesto también modula la neurotransmisión y/o la sensación, y así tiene utilidad como analgésico o antiprurítico.

Realizaciones del compuesto divulgado en la presente se pueden usar para tratar un trastorno de la movilidad intestinal. Un trastorno de la movilidad intestinal, según se menciona en la presente, trata de enfermedades y/o trastornos del tracto intestinal superior, el tracto intestinal inferior, y sus combinaciones. La deficiencia de TGR5 conduce a una pérdida de movilidad intestinal que provoca, por ejemplo, estreñimiento. En realizaciones divulgadas

particulares, el presente compuesto se puede usar para tratar un trastorno de la movilidad intestinal tal como diverticulosis (divertículos del intestino delgado, divertículos colónicos, diverticulitis, enfermedad diverticular dolorosa sin diverticulitis, y hemorragia diverticular); megacolon (p. ej., megacolon agangliónico, megacolon idiopático crónico y megacolon adquirido); pseudoobstrucción intestinal (p. ej., pseudoobstrucción secundaria crónica o intermitente, pseudoobstrucción intestinal idiopática y pseudoobstrucción intestinal aguda); estreñimiento; dispepsia; gastroparesia; síndrome del intestino irritable; y sus combinaciones.

Además de los trastornos anteriores, los presentes compuestos incluyen agonistas del receptor TGR5, que reducen la señalización de IL-1 α , IL-1 β , 11-6, IL-8 y/o TNF α y por consiguiente son útiles como agentes antiinflamatorios.

VII. Composiciones farmacéuticas

Realizaciones de los alcaloides policíclicos divulgados se pueden usar en contextos *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo* como un sedante, para tratar la hipotensión, e interactuar de otro modo con el sistema nervioso central. Los compuestos divulgados también se pueden usar en una composición farmacéutica para activar y/o modular un receptor de TGR5, un receptor de ácidos biliares y/o un receptor acoplado a proteína G. En realizaciones divulgadas particulares, la composición farmacéutica divulgada se puede usar para tratar un trastorno de la movilidad intestinal, tal como enfermedades y/o trastornos del tracto intestinal superior, el tracto intestinal inferior, y sus combinaciones. En realizaciones divulgadas particulares, el trastorno de la movilidad intestinal se puede seleccionar de diverticulosis (divertículos del intestino delgado, divertículos colónicos, diverticulitis, enfermedad diverticular dolorosa sin diverticulitis, y hemorragia diverticular); megacolon (p. ej., megacolon agangliónico, megacolon idiopático crónico y megacolon adquirido); pseudoobstrucción intestinal (p. ej., pseudoobstrucción secundaria crónica o intermitente, pseudoobstrucción intestinal idiopática y pseudoobstrucción intestinal aguda); estreñimiento; dispepsia; gastroparesia; síndrome del intestino irritable; y sus combinaciones.

Los alcaloides policíclicos se pueden administrar individualmente, como mezclas de uno o más alcaloides policíclicos o en una mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar una afección particular y/o los síntomas asociados con estas afecciones. Los alcaloides policíclicos también se pueden administrar en una mezcla o en una combinación con agentes útiles para tratar trastornos o dolencias. En algunas realizaciones, los alcaloides policíclicos se administran como composiciones farmacéuticas.

En realizaciones divulgadas particulares, la cantidad del alcaloide policíclico presente en la composición puede variar de más de cero a aproximadamente 99% de la composición farmacéutica, más típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aún más típicamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90%.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden realizaciones de los alcaloides policíclicos divulgados se pueden fabricar por medio de procedimientos de mezcladura, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsiónamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones se pueden formular de modo convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los alcaloides policíclicos como preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

Los alcaloides policíclicos se pueden usar para formar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender el propio alcaloide policíclico. Alternativamente, el alcaloide policíclico puede ser un profármaco, hidrato, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable, o sus combinaciones. Típicamente, las sales farmacéuticamente aceptables son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres a partir de los cuales se producen las sales; sin embargo, también se pueden formar sales que tienen una solubilidad inferior que los correspondientes ácidos y bases libres a partir de los cuales se producen las sales. Las sales farmacéuticamente aceptables típicamente son equilibradas con una base inorgánica, una base orgánica o un aminoácido básico si las sales están cargadas positivamente; o la sal es equilibrada con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido ácido si están cargadas negativamente. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden estar en forma dipolar. Las sales se pueden formar a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, cinc, y de bases tales como amoníaco, etilendiamina, N-metilglutamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperacina, tris(hidroximetil)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio. Otros elementos capaces de formar sales son muy conocidos por los expertos en la especialidad, p. ej. todos los elementos de los grupos principales I a V de la Tabla Periódica de los Elementos, así como los elementos de los subgrupos I a VIII. Cualquier compuesto químico citado en esta memoria descriptiva se puede administrar alternativamente como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. "Sales farmacéuticamente aceptables" también incluyen el ácido o la base libres. Descripciones de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden encontrar en *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use*, Wiley VCH (2002).

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una forma adecuada virtualmente para cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

Para la administración tópica, el alcaloide o los alcaloides policíclicos se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., que son muy conocidos en la especialidad.

5 Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración mediante inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para la administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

10 Preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del alcaloide o los alcaloides policíclicos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, y pueden contener conservantes añadidos.

15 Alternativamente, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero no limitado a, agua estéril libre de pirógenos, un tampón, solución de dextrosa, etc., antes de usar. A este fin, el alcaloide o los alcaloides policíclicos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la especialidad, tal como liofilización, y reconstituirse antes de usar.

20 Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que va a ser traspasada. Estos penetrantes se conocen en la especialidad.

25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglomerantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (p. ej., estearato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la especialidad con, por ejemplo, azúcares, películas o revestimientos entéricos.

30 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, Cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

40 Las preparaciones para la administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del alcaloide policíclico, como es bien conocido.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de modo convencional.

45 Para las rutas de administración rectal y vaginal, el alcaloide o los alcaloides policíclicos se pueden formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases para supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

50 Para la administración nasal o la administración mediante inhalación o insuflación, el alcaloide o los alcaloides policíclicos se pueden aportar convenientemente en la forma de una pulverización en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para aportar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos para el uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo cápsulas y cartuchos comprendidos de gelatina) se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del alcaloide policíclico y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

60 Para la administración ocular, el alcaloide o los alcaloides policíclicos se pueden formular como una solución, emulsión, suspensión, etc. adecuada para la administración al ojo. Se conoce en la especialidad una variedad de vehículos adecuados para administrar un alcaloide policíclico al ojo. Ejemplos no limitativos específicos de formulaciones adecuadas para la administración al ojo se describen en las Patentes de EE. UU. Nº 6.261.547, 6.197.934, 6.056.950, 5.800.807, 5.776.445, 5.698.219, 5.521.222, 5.403.841, 5.077.033, 4.882.150 y 4.738.851.

65 Para un aporte prolongado, el alcaloide o los alcaloides policíclicos se pueden formular como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o

resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, p. ej., como una sal escasamente soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de aporte transdérmico fabricados como un disco o parche que libera lentamente el alcaloide o los alcaloides policíclicos para absorción percutánea. A este fin, se pueden usar mejoradores de la penetración para facilitar la penetración transdérmica del alcaloide o los alcaloides policíclicos. Parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. Nº 5.407.713, 5.352.456, 5.332.213, 5.336.168, 5.290.561, 5.254.346, 5.164.189, 5.163.899, 5.088.977, 5.087.240, 5.008.110 y 4.921.475.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de aporte farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de aporte que se pueden usar para aportar alcaloide o alcaloides policíclicos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque habitualmente a costa de mayor toxicidad.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o dispositivo distribuidor que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el alcaloide o los alcaloides policíclicos. Por ejemplo, el envase puede comprender papel metalizado o plástico, tal como un blíster. El envase o el dispositivo distribuido puede estar acompañado por instrucciones para la administración.

VIII. Dosificaciones Eficaces

Realizaciones del alcaloide o los alcaloides policíclicos divulgados, o sus composiciones, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para alcanzar el resultado pretendido, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección particular que se trate. El alcaloide o los alcaloides policíclicos se pueden administrar terapéuticamente para alcanzar un beneficio terapéutico o profilácticamente para alcanzar un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejoría del trastorno subyacente que se trate y/o la erradicación o la mejoría de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de modo que el paciente comunique una mejoría en la sensación o la afección, aunque el paciente todavía pueda estar afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un alcaloide policíclico a un paciente que sufra hipotensión proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando se mejore la hipotensión, sino también cuando el paciente presente una disminución en la gravedad o la duración de los síntomas asociados con la hipotensión.

Para la administración profiláctica, el alcaloide policíclico se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar hipotensión, una afección del sistema nervioso central o una enfermedad/un trastorno asociado con receptores TGR5, receptores de ácidos biliares y/o receptores acoplados a proteína G. Por ejemplo, el alcaloide policíclico se puede administrar antes de la cirugía para evitar o mejorar la hipotensión o una afección del sistema nervioso central. Los alcaloides policíclicos también se pueden administrar profilácticamente a individuos de riesgo para evitar el comienzo de la hipotensión o una afección del sistema nervioso central.

La cantidad de alcaloide policíclico administrada dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación particular que se trate, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se trate y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del alcaloide policíclico particular, etc. La determinación de una dosificación eficaz está totalmente dentro de las capacidades de los expertos en la especialidad.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, una dosificación inicial para el uso en animales se puede formular para alcanzar una concentración en sangre circulatoria o suero de alcaloide policíclico que está en o por encima de una IC₅₀ del alcaloide policíclico particular según se mide en un ensayo *in vitro*. El cálculo de dosificaciones para alcanzar estas concentraciones en sangre circulatoria o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del alcaloide policíclico particular está totalmente dentro de las capacidades de los expertos. Como guía, el lector se remite a Fingl & Woodbury, "General Principles", En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, última edición, Pagamonon Press, y las referencias citadas allí.

Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Modelos animales útiles para probar la eficacia del alcaloide policíclico para tratar o prevenir las diversas afecciones descritas anteriormente son muy conocidos en la especialidad. Los expertos normales pueden adaptar sistemáticamente esta información para determinar dosificaciones adecuadas para la administración a seres humanos.

Las cantidades de dosificación estarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser superiores o inferiores, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del alcaloide policíclico, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores analizados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del alcaloide o los alcaloides policíclicos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los alcaloides policíclicos se pueden administrar una vez a la semana, varias veces a la semana (p. ej., cada dos días), una vez al día o múltiples veces al día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se trate y el juicio del médico encargado.

Preferiblemente, el alcaloide o los alcaloides policíclicos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar una toxicidad sustancial. La toxicidad del alcaloide o los alcaloides policíclicos se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren un alcaloide o alcaloides policíclicos que exhiban altos índices terapéuticos.

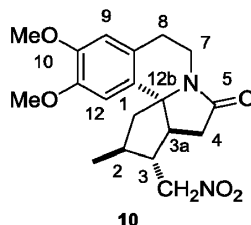
5 IX. Ejemplos de Trabajo

Procedimientos Experimentales Generales

La NMR se realizó en un Varian Mercury 300 MHz NMR. Los desplazamientos químicos se refirieron a disolventes. Las asignaciones se basaban en desplazamientos químicos, experimentos de COSY o experimentos de DEPT para ^{13}C , y en algunos casos son tentativas. La cromatografía de desarrollo rápido usaba gel de sílice J.T. Baker, malla 60-200. La cromatografía radial se realizó en un cromatotrón (Harrison Research, Modelo 7924T). La HPLC usaba un módulo de separación Waters 2695 equipado con un espectrómetro de masas Micromass ZQ que funciona en el modo de electropulverización. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un sistema Waters Acuity usando el método A. Métodos de HPLC: (A) Columna: Kinetex C-18, 2,6 μm , 2,1 x 50 mm, caudal 0,73 ml/min, gradiente H_2O al 95% que contiene 0,05% de HCO_2H /5% de CH_3CN a CH_3CN al 100% en 3 min.; (B) columna Phenomenex C-18, 3 x 100 mm, 5 μm . Caudal 1,5 ml/min. Gradiente que contiene 95% de H_2O con 0,05% de HCO_2H /5% de CH_3CN a 100% de CH_3CN en 10 min. La pureza se valoró mediante absorción UV a 254 nm o cualitativamente mediante dispersión de luz evaporativa (ELSD). La HPLC preparativa se realizó en un sistema de purificación dirigido por masas Waters C-18. Los experimentos de microondas se realizaron con un microondas CEM Explorer en viales cerrados con una temperatura constante según se indica y una potencia máxima de 300 vatios. Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro Rudolph Autopol IV. Los nombres químicos y la numeración de los átomos para los compuestos **88**, **147**, **38**, **138** y **66** eran proporcionados por the Chemical Abstracts Service y los otros compuestos se nombraron por analogía.

Cualesquiera ejemplos que se encuentren fuera del alcance de las reivindicaciones se proporcionan con propósitos de referencia.

Caracterización de Compuestos



1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-nitrometilo (2S, 3R, 3aS, 12bR) - Una mezcla de ácido [1S-(1 β , 2 α , 3 β)]-(+)-3-metil-2-(nitrometil)-5-oxociclopentanoacético (Aldrich, N° Cat. 647497) (**16**) (13 g, 60 mmol), 3,4-dimetoxifenetilamina (12,2 g, 67 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (13 g, 68 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (9 g, 67 mmol) y trietilamina (20 ml, 2,4 equiv.) se disolvió en diclorometano (200 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente (t. a.). La mezcla de reacción se lavó con agua, ácido clorhídrico (HCl) al 10% y solución ac. sat. de bicarbonato sódico (NaHCO_3), a continuación se secó sobre sulfato sódico (Na_2SO_4) anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaHCO_3 , se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para dar **10**, 12,2 g (56%).

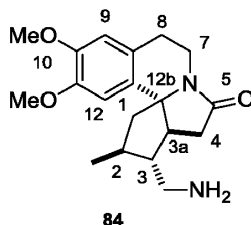
HPLC- (Método A) t_r =1,63 min. (Método B) t_r =5,92 min. (93%)

$$[\alpha]_D^{22} = +140$$

(c=1,05, CHCl_3)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ =6,55 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,60-4,68 (m, 2H, CH_2NO_2), 4,20-4,27 (m, 1H, H-7b), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,07-3,13 (m, 1H, H-7a o H-8b), 2,95-3,02 (m, 1H, H-8b o H-7a), 2,87-2,91 (m, 1H, H-3a), 2,55-2,65 (m, 2H, H-8a y H-4b), 2,28-2,35 (m, 3H, H-4a, H-1b, y H-2), 2,01-2,07 (m, 1H, H-3), 1,74-1,81 (m, 1H,

H-1a), 1,10 (d, J= 5,9 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 171,9 (CO), 148,1 (C), 148,0 (C), 133,6 (C), 125,1 (C), 111,7 (CH), 107,0 (CH), 76,5 (CH₂NO₂), 70,3 (C-12b), 56,2 (OMe), 55,9 (OMe), 52,9 (CH), 51,5 (CH₂), 47,2 (CH), 37,7 (CH), 36,2 (CH₂), 35,9 (CH₂), 27,0 (CH₂), 17,5 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₉H₂₄N₂O₅. Calc.: 361,1764 [M+H]⁺, Encontrado: 361,1773 [M+H]⁺.



5

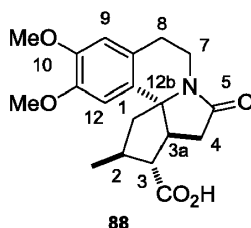
1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-aminometilo (2S, 3R, 3aS, 12bR) - El compuesto **10** (5,18 g, 14,4 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se trató con formiato amónico (7,0 g, 0,11 mol) y Pd al 10%/C (9,2 g, húmedo, Degussa tipo E101 NE/W, Aldrich N° Cat. 330108). La mezcla se calentó a 80°C hasta que el análisis por HPLC mostraba el consumo completo de la materia prima (aprox. 5 h). La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con metanol caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (EtOAc) y metanol (MeOH) y se lavó con una pequeña porción de cloruro sódico (NaCl) ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH anhidro y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó HCl (g), seguido por la adición de Et₂O seco. La filtración y el secado bajo vacío daban **84** (sal de HCl) como un sólido blanco, 2,77 g (58%). **HPLC**-(Método B)- t_r=2,13 min (95%).

10

15

Con propósitos analíticos, la sal de hidrocloreto (2,6 g) se convirtió en la base libre al repartir entre diclorometano y K₂CO₃ ac. sat. Y=2,2 g. **HPLC**-(Método B)- t_r=2,13 min. (100%). (Método A)- t_r=1,00 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ= 6,67 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H, H-7b), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,73 (s, 3H, OMe), 2,93-3,07 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 3H), 2,66-2,70 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,1 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 172,6 (CO), 147,7 (C), 135,0 (C), 125,0 (C), 111,5 (CH), 107,6 (CH), 70,7 (C-12b), 57,4 (CH), 56,1 (OMe), 55,8 (OMe), 52,0 (CH₂), 47,3 (CH), 42,6 (CH₂), 37,5 (CH₂), 36,9 (CH), 35,8 (CH₂), 27,1 (CH₂), 18,1 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₉H₂₆N₂O₃. Calc.: 331,2022 [M+H]⁺, Encontrado: 331,2016 [M+H]⁺.

20



25

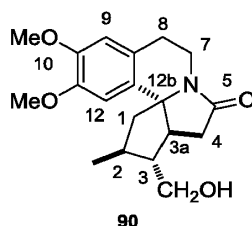
Ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R, 3aS, 12bR) - El compuesto **10** (12 g, 33,3 mmol) se disolvió en DMF (120 ml) y se trató con NaNO₂ (14,9 g, 0,216 mol) y HOAc (40 g, 0,655 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con Et₂O (descartado) y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida (acabado con alto vacío para retirar la DMF). El residuo se redisolvió en EtOAc y se extrajo 10 veces con solución ac. sat. de NaCl (necesaria para retirar completamente HOAc residual). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar **88** como un sólido naranja, 5,57 g (48%), suficientemente puro para un uso adicional. **HPLC**-(Método B)- t_r=4,12 min. (90%).

30

35

Se preparó una muestra analítica mediante hplc- t_r=1,55 (Método A). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=6,87 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H, H-7b), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,12-3,24 (m, 2H, H-7a y H-3a), 2,93-3,05 (m, 1H, H-8b), 2,58-2,70 (m, 3H, H-8a, H-4b, y H-2), 2,39-2,51 (m, 2H, H-3 y H-4a), 2,27-2,34 (dd, J=13,0, 7,0 Hz, 1H, H-1b), 1,80 (t, J=11,4 Hz, 1H, H-1a), 1,16 (d, J=6,4 Hz, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 177,4 (CO), 172,6 (CO), 148,5 (C), 148,4 (C), 133,8 (C), 125,3 (C), 112,3 (CH), 108,3 (CH), 71,8 (C-12b), 59,4 (CH), 56,3 (OMe), 56,0 (OMe), 51,3 (CH₂), 48,1 (CH), 39,2 (CH), 37,1 (CH₂), 36,2 (CH₂), 27,0 (CH₂), 18,4 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₉H₂₃NO₅. Calc.: 346,1654 [M+H]⁺, Encontrado: 346,1662 [M+H]⁺.

40

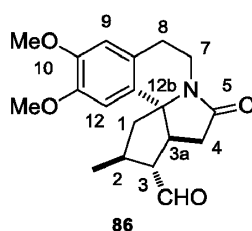


1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-hidroxi-metilo (2S, 3R, 3aS, 12bR) - El compuesto **88** (3,0 g, 8,7 mmol) se disolvió en THF seco (60 ml) y se trató con 9,0 ml de borano 1 M/THF a t. a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con HCl al 10% y a continuación se extrajo 3 veces con una mezcla de EtOAc y MeOH. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar **90**, 2,26 g (79%) como una espuma blanca. **HPLC**- (Método B)- t_r =4,11 min (95%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc- t_r =1,31 min (Método A)

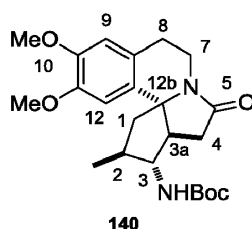
$$[\alpha]_D^{24} = +132,6$$

(c =0,91, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ =6,79 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,74-3,98 (m, 1H, H-7b), 3,70 (s, 3H, OMe), 3,68 (s, 3H, OMe), 3,55-3,62 (m, 2H, CH_2OH), 3,00-3,15 (m, 1H, H-7a), 2,70-2,77 (m, 2H, H-8b y H-3a), 2,51-2,60 (m, 1H, H-8a), 2,33-2,43 (m, 1H, H-4b), 2,12-2,25 (m, 2H, H-4a y H-2), 2,02-2,16 (m, 1H, H-1b), 1,59-1,66 (t, J =12,1 Hz, 1H, H-1a), 1,35-1,42 (m, 1H, H-3), 0,95 (d, J =6,3 Hz, 3H, 2- CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 172,5 (CO), 148,1 (2C), 135,7 (C), 125,4 (C), 112,7 (CH), 108,7 (CH), 70,6 (C-12b), 60,8 (CH_2), 57,7 (CH), 56,3 (OMe), 56,1 (OMe), 52,5 (CH_2), 46,6 (CH), 39,4 (CH_2), 37,5 (CH_2), 36,0 (CH), 27,2 (CH_2), 18,8 (2- CH_3). **MS** (ES): $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Calc.: 332,1862 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Encontrado: 332,1877 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

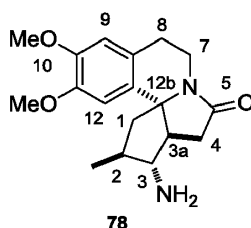


1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-formilo (2S, 3R, 3aS, 12bR) - El compuesto **90** (0,43 g, 1,3 mmol) se disolvió en diclorometano seco (15 ml) y se trató con NaHCO_3 (130 mg, 1,2 equiv.) y peryodinano de Dess-Martin (0,66 g, 1,2 equiv., Alfa-Aesar). Después de 3 h, la reacción se desactivó con tiosulfato sódico acuoso 1 M y NaHCO_3 ac. sat. y a continuación se extrajo dos veces con Et_2O . La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2% en diclorometano para dar **86** como una espuma blanca, 0,19 g (44%). **HPLC**- (Método B)- t_r =4,41 min (97%). **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): δ =9,85 (s, 1H, CHO), 6,66 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,15-4,22 (m, 1H, H-7b), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,49-2,66 (m, 4H), 2,22-2,28 (dd, J =17,7, 2,1 Hz, 1H), 2,13-2,20 (dd, J =13,4, 7,2 Hz, 1H), 1,78-1,87 (dd, J =13,4, 9,2 Hz, 1H), 1,14 (d, J =6,0 Hz, 3H, 2- CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 202,0, (CHO), 172,5 (CO), 148,3, 148,2, 133,4, 125,6, 111,8, 107,7, 72,3, 67,2, 56,4, 56,1, 50,6, 44,3, 37,5, 37,1, 36,3, 27,2, 19,4. **MS** (ES): $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Calc.: 330,1705 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Encontrado: 330,1704 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-(N-t-butoxicarbonil)amino (2S,3R, 3aS, 12bR) El compuesto **88** (3,05 g, 8,8 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml) y se trató con Bu_4NBr (0,6 g, 1,86 mmol), NaN_3 (2,2 g, 33,8 mmol), dicarbonato de di-*t*-butilo (2,5 g, 11,4 mmol) y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (110 mg, 0,30 mmol) y a continuación se trató a 45°C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a. y se

añadió una solución de NaNO_2 (8 g, 119 mmol) en agua (75 ml). Después de agitar 1 h la mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con NH_4Cl ac. sat., una vez con NaHCO_3 ac. sat., a continuación se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se hizo pasar sobre un taco de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar **140**, 2,50 g (68%), suficientemente puro para la desprotección. Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- $t_r=1,81$ min. **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3 , 60°C): $\delta=6,83$ (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,81 (m, 1H, NH), 4,17-4,24 (m, 1H, H-7b), 3,27-3,37 (m, 1H, H-3), 3,06-3,15 (m, 1H, H-7a), 2,88-3,04 (m, 1H, H-8b), 2,79 (m ancho, 1H, H-4b), 2,52-2,58 (m, 3H, H-3a, H-4a y H-8a), 2,29 (m ancho, 1H, H-2), 2,15-2,20 (m, 1H, H-1b), 1,65-1,75 (m, 1H, H-1a), 1,44 (s, 9H, t-Bu), 1,05 (d, $J=6,4$ Hz, 2- CH_3). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3): $\delta=172,7$ (CO), 155,5 (CO), 148,0 (2C), 134,3 (C), 125,1 (C), 111,6 (CH), 107,7 (CH), 79,4 (C(CH_3)₄), 69,0 (C-12b), 65,6 (CH), 56,2 (OMe), 55,8 (OMe), 49,3 (2C; 1CH, 1CH₂), 39,5 (CH), 35,7 (CH₂), 28,3 (solapamiento 5 C, C(CH_3)₄ y 1 CH₂), 27,0 (CH₂), 17,1 (2-CH₃). **MS** (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$. Calc.: 417,2390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Encontrado: 417,2373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-amino (2S, 3R, 3aS, 12bR) - El compuesto **140** (2,5 g, 6,0 mmol) se disolvió en p-dioxano (10 ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (30 ml) a t. a. durante 3,5 h. Se añadió Et₂O seco y la mezcla de reacción se filtró para dar la sal de HCl de **78** como un sólido blancuzco, 2,0 g (94%). **HPLC**- (Método A)- $t_r=0,93$ min

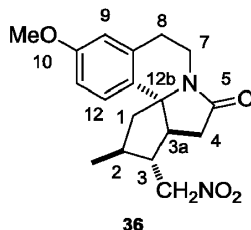
Para el análisis de nmr, se elaboró la base libre al repartir la sal de HCl entre diclorometano y K_2CO_3 ac. sat. **HPLC**- (Método B)- $t_r=1,78$ min

$$[\alpha]_D^{24} = +182,5$$

($c=0,80$, CHCl_3)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta=6,74$ (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,06-4,23 (m, H-7a), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, H-1b), 1,96 (m, 1H, H-2), 1,88 (s ancho, 2H, NH₂), 1,66-1,74 (m, 1H, H-1a), 1,04 (d, $J=6,1$ Hz, 3H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta=173,0$ (CO), 147,4 (solapamiento 2C), 134,2, 125,2, 111,6, 107,5, 69,6, 66,2, 56,2 (OMe), 55,9 (OMe), 52,5, 49,8, 43,1, 35,7(solapamiento 2C), 27,1, 17,0 (2- CH_3). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=172,0$ (CO), 148,2 (C), 148,1 (C) (estos dos carbonos aromáticos se solapan en CDCl_3), 133,8 (C), 125,0 (C), 112,5 (CH), 108,6 (CH), 69,5 (C-12b), 63,8 (CH), 56,8 (OMe), 55,9 (OMe), 49,6 (CH₂), 47,6 (CH), 38,0 (CH), 35,6 (CH₂), 35,2 (CH₂) (estos dos CH₂ se solapan en CDCl_3), 26,7 (CH₂), 16,9 (2- CH_3). **MS** (ES): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Calc.: 317,1865 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Sal de HCl), Encontrado: 317,1858 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



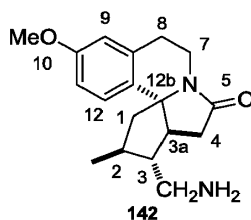
1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10-metoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-nitrometilo (2S, 3R, 3aS, 12bR) - El compuesto **16** (30,6 g, 0,132 mol), 3-metoxifenetilamina (24 g, 0,158 mol), EDC (30,4 g, 0,158 mol), HOBt (21,4 g, 0,158 mol) y trietilamina (46 ml, 2,5 equiv.) se disolvieron en diclorometano (400 ml) y se agitaron durante 3 d a t. a. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10% y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con TFA al 5% en diclorometano (300 ml) a t. a. durante 6,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaHCO_3 , se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2% en diclorometano para dar **36**, 17,2 g (39%) como una espuma blanca.

También se obtuvo material impuro adicional. Un experimento a menor escala sobre 5 g de **16** daba **36** con un 46% de rendimiento. **HPLC**- (Método B)- $t_r=5,45$ min. (91%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc:

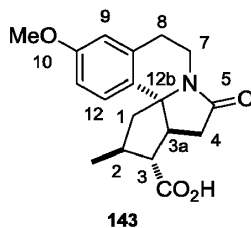
(Método A)- $t_r=1,77$ min.

$[\alpha]_D^{24} = +128,7$ ($c = 0,55, CHCl_3$)

- 5 **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): $\delta=7,05$ (d, $J=8,5$ Hz, 1H, H-12), 6,75 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H, H-11), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, H-9), 4,62-4,72 (m, 2H, CH_2NO_2), 4,06-4,13 (m, 1H, H-7b), 3,72 (s, 3H, OMe), 3,16-3,25 (m, 1H, H-7a), 2,90-3,01 (m, 1H, H-8b), 2,79-2,85 (m, 1H, H-3a), 2,67-2,73 (m, 1H, H-8a), 2,50-2,60 (m, 1H, H-4b), 2,24-2,30 (m, 1H, H-4a), 2,10-2,22 (m, 3H, H-2, H-3 y H-1b), 1,74-1,81 (m, 1H, H-1a), 1,06 (d, $J=4,7$ Hz, 3H, 2- CH_3). **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): $\delta=173,2$ (CO), 158,7 (C), 134,4 (C), 134,2 (C), 125,1 (CH), 114,0 (CH), 113,3 (CH), 77,4 (CH_2NO_2), 71,3 (C-12b), 55,2 (OMe), 52,8 (CH), 51,6 (CH_2), 48,0 (CH), 38,0 (CH), 36,6 (CH_2), 36,2 (CH_2), 27,8 (CH_2), 17,1 (2- CH_3). **MS** (ES): $C_{18}H_{22}N_2O_4$. Calc.: 331,1658 $[M+H]^+$, Encontrado: 331,1656 $[M+H]^+$.

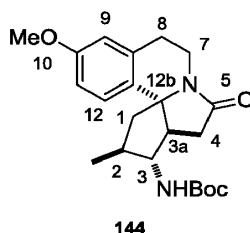


- 15 **1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10-metoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-aminometilo (2S, 3R, 3aS, 12bR)** - El compuesto **36** (5,17 g, 15,7 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se trató con formiato amónico (7,0 g, 0,11 mol) y Pd al 10%/C (9,2 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con metanol caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc y MeOH y se lavó dos veces con pequeñas porciones de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol anhidro y se enfrió sobre un baño de hielo. Se burbujeó HCl (g), seguido por la adición de Et₂O seco.
- 20 Desgraciadamente, se obtenía un residuo gomoso, de modo que el disolvente se retiraba bajo presión reducida. La tritución con Et₂O daba la sal de HCl sólida blanca de **142**. **HPLC**- (Método A)- $t_r=1,08$ min. Para el análisis por nmr, se elaboró la base libre al repartir la sal de HCl entre diclorometano y K₂CO₃ ac. sat. para dar **142** como un aceite amarillo, 1,82 g (39%). **HPLC**- (Método B)- $t_r=1,78$ min. **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta=6,90$ (d, $J=8,8$ Hz, 1H, H-12), 6,51 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H, H-11), 6,32 (d, $J=2,4$ Hz, 1H, H-9), 3,89-3,96 (m, 1H, H-7b), 3,48 (s, 3H, OMe), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,60-2,78 (m, 3H), 2,22-2,51 (m, 3H), 2,06-2,12 (m, 1H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,35-1,48 (m, 3H), 1,18 (m, 1H), 0,77 (d, $J=5,8$ Hz, 3H, 2- CH_3). **¹³C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta=172,5$ (CO), 157,9 (C), 135,2 (C), 134,1 (C), 125,1 (CH), 113,4 (CH), 112,7 (CH), 70,4 (C-12b), 57,0 (CH), 54,9 (OMe), 52,0 (CH_2), 47,3 (CH), 42,6 (CH_2), 37,2 (CH_2), 36,7 (CH), 35,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 17,9 (2- CH_3). **MS** (ES): $C_{18}H_{24}N_2O_2$. Calc.: 301,1916 $[M+H]^+$ (Sal de HCl), Encontrado: 301,1911 $[M+H]^+$.



- 30 **Ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10-metoxi-2-metil-5-oxo-(ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R, 3aS, 12bR)** - El compuesto **36** (11,7 g, 35 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y se trató con NaNO₂ (14,6 g, 0,218 mol) y HOAc (42 g, 0,688 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con Et₂O (descartado) y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 10 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar **143** como un sólido naranja, 9,47 g (86%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- $t_r=1,46$ min. (Método B)- $t_r=4,53$ min. **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta=7,20$ (d, $J=8,8$ Hz, H-12), 6,82 (dd, $J=8,8, 2,6$ Hz, 1H, H-11), 6,65 (d, $J=2,6$ Hz, 1H, H-9), 3,89-3,97 (m, 1H, H-7b), 3,71 (s, 3H, OMe), 3,10-3,16 (m, 1H, H-7a), 2,96-3,04 (m, 1H, H-3a), 2,76-2,82 (m, 1H, H-8b), 2,62-2,72 (m, 1H, H-8a), 2,40-2,50 (m, 2H, H-2 y H-4b), 2,20-2,32 (m, 2H, H-3 y H-4a), 2,04-2,11 (dd, $J=13,2, 7,0$ Hz, 1H, H-1b), 1,79 (t, $J=12,2$ Hz, 1H, H-1a), 1,03 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, 2- CH_3). **¹³C-RMN** (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta=175,1$ (CO), 172,0 (CO), 158,6 (C), 135,3 (C), 135,2 (C), 125,7 (CH), 114,4 (CH), 113,6 (CH), 71,2 (C-

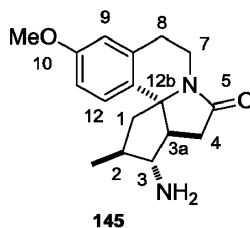
12b), 59,7 (CH), 55,8 (OMe), 51,6 (CH₂), 48,2 (CH), 38,9 (CH), 37,1 (CH₂), 36,1 (CH₂), 27,8 (CH₂), 18,8 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₈H₂₁NO₄. Calc.: 316,1549 [M+H]⁺, Encontrado: 316,1532 [M+H]⁺.



144

1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10-metoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-(N-t-butoxicarbonil)amino (2S, 3R, 3aS, 12bR)

- El compuesto **36** (3,00 g, 9,5 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml) y se trató con Bu₄NBr (0,58 g, 1,80 mmol), NaN₃ (2,2 g, 33,8 mmol), dicarbonato de di-t-butilo (2,5 g, 11,4 mmol) y Zn(OTf)₂ (110 mg, 0,30 mmol) y a continuación se calentó a 45°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a. y se añadió una solución de NaNO₂ (8 g, 119 mmol) en agua (75 ml). Después de agitar 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Después de agitar otros 20 min., la mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con NH₄Cl ac. sat., dos veces con NaHCO₃ ac. sat., a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se hizo pasar sobre un taco de gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc 80/20, a continuación con MeOH al 2% en diclorometano para dar **144**, 2,82 g (77%), suficientemente puro para la desprotección. Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- t_r=1,94 min. (Método A)- t_r=5,99 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃, 60° C): δ= 7,14 (d, J= 8,5 Hz, 1H, H-12), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-11), 6,57 (s, 1H, H-9), 4,87 (d, J= 7,9 Hz, 1H, NH), 4,13-4,21 (m, 1H, H-7b), 3,74 (s, 3H, OMe), 3,39-3,42 (m, 1H, H-3), 3,08-3,14 (m, 1H, H-7a), 2,95-3,02 (m, 1H, H-8b), 2,45-2,69 (m, 4H, H-8a, H-4b, H-4a, H-3a), 2,10-2,16 (m, 2H, H-2 y H-1b), 1,66-1,74 (m, 1H, H-1a), 1,45 (s, 9H, t-Bu), 1,04 (d, J= 5,9 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 172,8 (CO), 158,2 (C), 155,8 (CO), 134,7 (C), 134,4 (C), 125,1 (CH), 113,6 (CH), 113,1 (CH), 79,4 (C), 68,7 (C), 64,8 (CH), 55,2 (OMe), 50,0 (CH), 49,4 (CH₂), 40,1 (CH), 35,6 (CH₂), 28,4 (C(CH₃)₄), 27,81 (solapamiento 2 CH₂), 16,9 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₂H₃₀N₂O₄. Calc.: 387,2284 [M+H]⁺, Encontrado: 387,2284 [M+H]⁺.



145

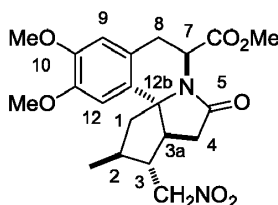
1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10-metoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-amino (2S, 3R, 3aS, 12bR)

- El compuesto **144** (2,4 g, 6,2 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (30 ml) a t. a. durante 3 h. Se añadió Et₂O seco y la mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con Et₂O y se secó bajo vacío para dar la sal de HCl de **145** como un sólido blanco, 1,92 g (96%). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,09 min. (Método B)- t_r=2,04 min. Para el análisis por nmr, la base libre se preparó al repartir la sal de HCl de **145** entre diclorometano y K₂CO₃ ac. sat.

$$[\alpha]_D^{24} = +108,2 (c = 1,45, CHCl_3)$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 7,15 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-12), 6,73 (d, J= 8,3 Hz, 1H, H=11), 6,54 (s, 1H, H-9), 4,12-4,18 (m, 1H, H-7b), 3,72 (s, 3H, OMe), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,33-2,62 (m, 5H), 2,09-2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H, H-1a), 1,47 (s ancho, 2H, NH₂), 1,01 (d, J=6,1 Hz, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 172,8 (CO), 158,0 (C), 134,8 (C), 134,2 (C), 125,2 (CH), 113,5 (CH), 113,0 (CH), 69,0 (C-12b), 66,5 (CH), 55,1 (OMe), 52,5 (CH), 50,0 (CH₂), 42,9 (CH), 35,7 (CH₂), 35,4 (CH₂), 27,7 (CH₂), 16,8 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₇H₂₂N₂O₂. Calc.: 287,1760 [M+H]⁺

(sal de HCl), Encontrado: 287,1767 [M+H]⁺.



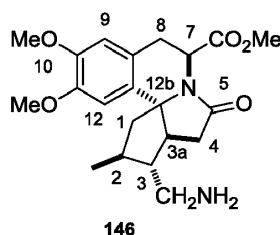
34

Éster metílico de ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-nitrometil-7-carboxílico (2S, 3R, 3aS, 7S,12bR) - El compuesto **16** (5,2 g, 22,6 mmol), éster metílico de L-3,4-dimetoxifenilalanina (5,4 g, 22,6 mmol), EDC (5,2 g, 27,1 mmol), HOBt (3,66 g, 27 mmol) y trietilamina (8 ml, 2,5 equiv.) se disolvieron en diclorometano (100 ml) y se agitaron a t. a. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10% y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2% en diclorometano para dar **34**, 6,41 g (68%) como una espuma amarillo claro.

Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- t_r=1,72 min. (Método B)-t_r=5,36 min.

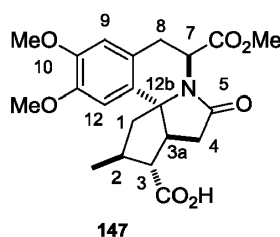
$[\alpha]_D^{24} = +12,7$ ($c = 0,805, CHCl_3$)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 6,74 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,62-4,72 (m, 2H, CH₂NO₂), 4,41-4,48 (dd, J=11,3, 7,1 Hz, 1H, H-7), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H, H-3a y H-8b), 2,90-3,00 (dd, J=18,1, 10,6 Hz, 1H, H-8a), 2,68-2,78 (dd, J=18,1, 10,6 Hz, 1H, H-4b), 2,39-2,47 (dd, J=18,1, 4,2 Hz, 1H, H-4a), 2,12-2,23 (m, 2H, H-1b y H-3), 1,94-1,99 (m, 2H, H-1a y H-2), 1,07 (d, J=6,0 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃, 60° C): δ= 173,2 (CO), 171,9 (CO), 149,0 (C), 148,5 (C), 135,3 (C), 124,7 (C), 113,0 (CH), 107,6 (CH), 76,8 (CH₂NO₂), 70,93 (C-12b), 56,8 (OMe), 56,5 (OMe), 53,5 (CH), 52,6 (CO₂Me), 52,1 (CH), 50,1 (CH₂), 44,4 (CH), 37,0 (CH₂), 36,9 (CH), 30,1 (CH₂), 16,9 (2-CH₃). MS (ES): C₂₁H₂₆N₂O₇. Calc.: 419,1818 [M+H]⁺, Encontrado: 419,1807 [M+H]⁺.

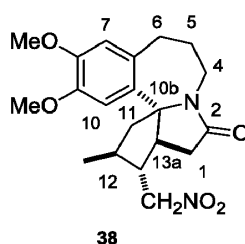


Éster metílico de ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-aminometil-7-carboxílico (2S,3R,3aS,7S,12bR) - El compuesto **34** (3,0 g, 7,2 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con formiato amónico (4,2 g, 66 mmol) y Pd al 10%/C (5,5 g), La mezcla se calentó a 75°C durante 3 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con metanol caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol y se lavó tres veces con pequeñas porciones de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol anhidro y se enfrió sobre un baño de hielo. Se burbujeó HCl (g), seguido por la adición de Et₂O seco. No se formaba un sólido, de modo que la mezcla se concentraba bajo presión reducida para dar una espuma rosada de la sal de HCl de **146**, 2,20 g (79%). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,09 min. (Método B)- t_r=2,49 min (85%)

El compuesto se purificó adicionalmente al elaborar la base libre al repartir entre diclorometano y K₂CO₃ ac. sat. seguido por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5-10% en diclorometano y a continuación con NH₃ 2 M al 10% en MeOH/diclorometano al 90%. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃, 60° C) δ= 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H, H-7), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,70 (s ancho, 2H, NH₂), 3,07-3,19 (m, 3H, H-3a, H-8b, y CH₂H₂NH₂), 2,91-3,01 (m, 2H, H-8a y CH₂H₂NH₂), 2,67-2,77 (dd, J= 18,1, 10,7 Hz, 1H, H-4b), 2,46-2,54 (dd, J=18,1, 4,7 Hz, 1H, H-4a), 2,09-2,18 (m, 1H, H-1b), 1,80-1,91 (m, 2H, H-1a y H-2), 1,63-1,70 (m, 1H, H-3), 1,00 (d, J=5,9 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃, 25° C): δ= 173,7 (CO), 172,0 (CO), 147,9 (C), 147,7 (C), 136,0 (C), 124,2 (C), 111,7 (CH), 107,4 (CH), 71,0 (C-12b), 56,4 (solapamiento de 2 C, OMe y CH- a 60°C estas resonancias están separadas: 56,6 y 56,5 ppm), 56,1 (OMe), 52,5 (CO₂Me), 52,0 (CH), 50,4 (CH₂), 44,4 (CH), 42,5 (CH₂), 37,9 (CH₂), 36,4 (CH), 30,0 (CH₂), 17,3 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₁H₂₈N₂O₅. Calc.: 389,2076 [M+H]⁺, Encontrado: 389,2060 [M+H]⁺.



Éster metílico de ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10,11-dimetoxi-2-metil-5-oxo-7-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3,7-dicarboxílico (2S,3R,3aS,7S,12bR) - El compuesto **34** (3,15 g, 7,5 mmol) se disolvió en DMF (40 ml) y se trató con NaNO₂ (3,11 g, 46 mmol) y HOAc (9 g, 0,147 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con Et₂O y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 10 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar **147** como un sólido naranja claro, 2,34 g (72%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- t_r=1,42 min. (Método B)- t_r=4,41 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,14 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,40-4,47 (dd, J=11,6, 6,9 Hz, 1H, H-7), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H, H-3a), 3,18-3,26 (dd, J=15,4, 6,9 Hz, 1H, H-8b), 2,91-3,00 (dd, J=15,1, 11,8 Hz, 1H, H-8a), 2,76-2,82 (dd, J=17,6, 10,8 Hz, 1H, H-4b), 2,50-2,60 (dd, J=17,9, 6,2 Hz, 1H, H-4a), 2,35-2,48 (m, 2H, H-2 y H-3), 2,20 (t, J=12,1 Hz, 1H, H-1b), 1,97-2,03 (m, 1H, H-1a), 1,16 (d, J=6,1 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 179,1 (CO), 173,0 (CO), 171,9 (CO), 148,1 (C), 147,9 (C), 135,1 (C), 123,9 (C), 111,6 (CH), 107,5 (CH), 71,6 (C-12b), 59,2 (CH), 56,2 (OMe), 56,1 (OMe), 52,6 (CO₂Me), 52,0 (CH), 50,0 (CH₂), 45,3 (CH), 39,3 (CH), 37,8 (CH₂), 30,0 (CH₂), 17,9 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₁H₂₅NO₇. Calc.: 404,1709 [M+H]⁺, Encontrado: 404,1720 [M+H]⁺.



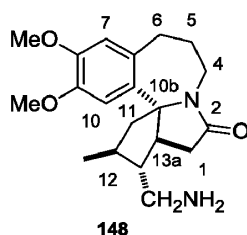
5,6,11,12,13,13a-Hexahidro-8,9-dimetoxi-12-metil-13-(nitrometil)-4H-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]-[2]-benzacepin-2 (1H)-ona (10bR, 12S, 13R, 13aS) - Se disolvió 3,4-dimetoxicinamonitrilo (5 g) en una mezcla de EtOH (100 ml) y HCl conc. (10 ml) y se hidrogenó con Pd al 10%/C (húmedo, Degussa Type E101, Aldrich) a 0,45 MPa (65 psi) en un agitador de Parr durante 70 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró para retirar la mayoría del EtOH. El residuo se extrajo dos veces con Et₂O (descartado) y a continuación se enfrió con hielo y se basificó fuertemente con solución ac. de NaOH 10 M. La capa acuosa básica se extrajo con Et₂O y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)propilamina (5,07 g) como un aceite amarillo claro. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ= 6,68-6,78 (m, 3H), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 3H, OMe), 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,17 (s ancho, 2H, NH₂).

El compuesto **16** (6,35 g, 29,5 mmol), 3-(3,4-dimetoxifenil)propilamina (5,37 g, 27,5 mmol), EDC (5,3 g, 27,6 mmol), HOBt (3,7 g, 27,5 mmol) y trietilamina (5 ml, 36 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 ml) y se agitaron durante la noche a t. a. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10%, solución ac. de K₂CO₃ 1 M y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1% en diclorometano para dar **38**, 6,13 g (60%) como una espuma naranja claro.

Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- t_r=1,63 min. (Método B)-t_r=5,20 min (83%).

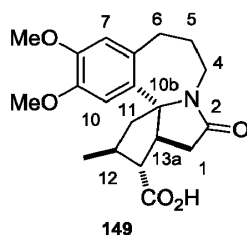
$$[\alpha]_D^{24} = +133,6 \quad (c = 0,855, CHCl_3)$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 6,67 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,57-4,59 (m, 2H, CH₂NO₂), 4,18-4,26 (m, 1H, H-4b), 3,84 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,04-3,08 (m, 1H, H-4b), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,13 (d, J=5,0 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 172,9 (CO), 147,4 (C), 147,3 (C), 135,8 (C), 132,6 (C), 114,0 (CH), 110,1 (CH), 76,2 (CH₂NO₂), 75,5 (C-10b), 56,3 (OMe), 55,8 (OMe), 51,6 (CH), 50,8 (CH), 47,9 (CH₂), 38,6 (CH), 38,0 (CH₂), 33,9 (CH₂), 32,2 (CH₂), 26,5 (CH₂), 18,1 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₀H₂₆N₂O₅. Calc.: 375,1920 [M+H]⁺, Encontrado: 375,1927 [M+H]⁺.



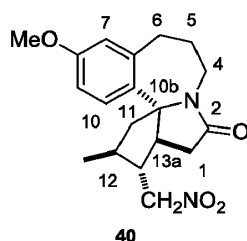
5,6,11,12,13,13a-Hexahidro-8,9-dimetoxi-12-metil-13-(aminometil)-4H-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]-[2]-benzacepin-2(1H)-ona (10bR, 12S, 13R, 13aS)

El compuesto **38** (1,9 g, 5,1 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con formiato amónico (2,0 g, 31 mmol) y Pd al 10%/C (1,5 g). La mezcla se calentó a 75°C durante 4 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con MeOH caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc y MeOH y se lavó tres veces con pequeñas porciones de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5-10% en diclorometano para dar **148** como un aceite amarillo, 0,57 g (33%). **HPLC**- (Método A) - t_r =0,92 min. (Método B) - t_r =2,37 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃, 60° C): δ = 6,76 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,10-4,21 (m, 1H, H-4b), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,74 (s, 3H, OMe), 2,95-3,04 (m, 1H, H-4a), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 3H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,38 (s ancho, 2H, NH₂), 1,25-1,35 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,3 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃, 60° C): δ = 173,8 (CO), 147,7 (C), 147,6 (C), 137,5 (C), 133,0 (C), 114,9 (CH), 111,8 (CH), 76,3 (C-10b), 56,7 (OMe), 56,1 (OMe), 55,2 (CH), 51,8 (CH₂), 48,6 (CH), 42,5 (CH₂), 38,3 (CH₂), 38,0 (CH), 35,2 (CH₂), 32,7 (CH₂), 26,8 (CH₂), 18,9 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₀H₂₈N₂O₃. Calc.: 345,2178 [M+H]⁺, Encontrado: 345,2182 [M+H]⁺.



Ácido 4H-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]-[2] benzazepin-2(1H)-ona-5,6,11,12,13,13a-hexahidro-8,9-dimetoxi-12-metil-13-carboxílico (10bR, 12S, 13R, 13aS)

El compuesto **38** (3,81 g, 10,2 mmol) se disolvió en DMF (60 ml) y se trató con NaNO₂ (4,22 g, 63 mmol) y HOAc (12,2 g, 0,20 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con Et₂O y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 10 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar **149** como una espuma amarillo claro, 2,39 g (65%). **HPLC**- (Método A) - t_r =1,68 min. (Método B) - t_r =4,29 min (90%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ = 11,08 (s ancho, CO₂H), 6,81 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,11-3,21 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,54-2,76 (m, 4H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,28-2,33 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,4 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ = 177,2 (CO), 174,2 (CO), 147,2 (2C), 135,4 (C), 132,4 (C), 113,9 (CH), 110,2 (CH), 76,7 (C-10b), 57,5 (CH), 56,2 (OMe), 55,8 (OMe), 52,4 (CH), 47,6 (CH₂), 39,7 (CH), 38,5 (CH₂), 34,4 (CH₂), 32,3 (CH₂), 26,4 (CH₂), 18,7 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₀H₂₅NO₅. Calc.: 360,1811 [M+H]⁺, Encontrado: 360,1815 [M+H]⁺.

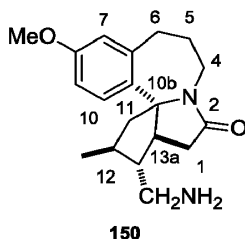


5,6,11,12,13,13a-Hexahidro-8-metoxi-12-metil-13-(nitrometil)-4H-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]-[2]benzacepin-2(1H)-ona (10bR, 12S, 13R, 13aS)

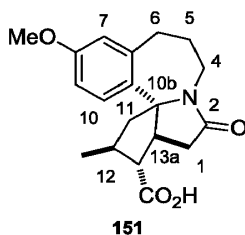
Se trató 3-metoxibenzaldehído (20,8 g, 0,15 mol) con tolueno (seco, 140 ml), piridina (seca, 60 ml), acetato amónico (0,59 g) y ácido cianoacético (11,9 g, 0,14 mol) y a continuación se calentó bajo reflujo con un separador de Dean-Stark durante 71 h según el procedimiento de Montgomery y cols. (*J. Med. Chem.* 1993, 36, 55). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl ac. al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con EtAc al 2-5% en hexanos para dar 3-metoxicinamonitrilo, 14,65 g (60%). Este material se disolvió en EtOH (75 ml) y HCl conc. (15 ml) y se hidrogenó con Pd al 10%/C (2,0 g) a 0,48 MPa (70 psi) en un agitador de Parr durante 67 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc, y la capa de EtOAc se concentró bajo vacío para dar la sal de hidrocloreto de 3-(3-metoxifenil)propilamina como un sólido blanco ceroso, 17,3 g (93%). **HPLC-** (Método B) - t_r =1,28 min. $[M+H]^+=166,30$. **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ =7,14-7,19 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 4,51-4,58 (m, 2H), 3,75 (s, 3H, OMe), 2,85-2,91 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H).

El compuesto **16** (14,8 g, 69 mmol), hidrocloreto de 3-(3-metoxifenil)propilamina (17,3 g, 86 mmol), EDC (13,2 g, 69 mmol), HOBt (9,3 g, 69 mmol) y trietilamina (36 ml, 0,26 mol) se disolvieron en diclorometano (200 ml) y se agitaron durante la noche a t. a. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10% y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con TFA al 5% en diclorometano (200 ml) a t. a. durante 3 h. Puesto que la reacción solo había llegado a 35% de la finalización (hplc), se añadieron 10 ml adicionales de TFA, seguido por calentamiento a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con sol ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-5% en diclorometano para dar **40**, 11,06 g (46%) como una espuma de color canela. **HPLC-** (Método B) - t_r =5,75 min. (84%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC-** (Método A) - t_r =1,89 min. **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 6,92 (d, J =8,8 Hz, 1H, H-10), 6,50 (dd, J =8,8, 2,8 Hz, 1H, H-9), 6,34 (d, J =2,5 Hz, 1H, H-7), 4,34-4,41 (m, 2H, CH_2NO_2), 3,90-4,00 (m, 1H, H-4b), 3,51 (s, 3H, OMe), 2,87-2,94 (m, 1H, H-4a), 2,61-2,65 (m, 1H, H-6b), 2,33-2,48 (m, 2H, H-1a y H-1b), 2,24-2,33 (dd, J =17,5, 7,9 Hz, 1H, H-6a), 1,90-2,09 (m, 3H, H-12, H-11b y H-5b), 1,72-1,85 (m, 3H, H-5a, H-11a y H-13), 1,53-1,60 (m, 1H, H-13a), 0,86 (d, J =5,8 Hz, 3H, 12- CH_3). Las asignaciones son tentativas, basadas en el espectro de COSY. **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ =173,7 (CO), 158,1 (C), 141,4 (C), 135,6 (C), 127,2 (CH), 116,4 (CH), 111,8 (CH), 76,8 (CH_2NO_2), 75,9 (C-10b), 55,0 (OMe), 51,2 (CH), 50,3 (CH), 47,3 (CH_2), 38,7 y 38,6 (CH y CH_2), 33,7 (CH_2), 33,1 (CH_2), 26,2 (CH_2), 17,5 (12- CH_3). **MS** (ES): $C_{19}H_{24}N_2O_4$. Calc.: 345,1814 $[M+H]^+$, Encontrado: 345,1821 $[M+H]^+$.

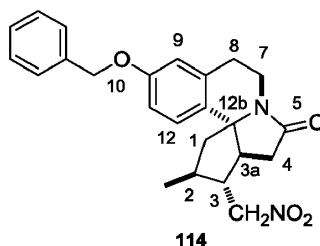


5,6,11,12,13,13a-Hexahidro-8-metoxi-12-metil-13-aminometil-4H-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a][2]benzacepin-2(1H)-ona (10bR, 12S, 13R, 13aS) - El compuesto **40** (5,1 g, 14,8 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se trató con formiato amónico (7 g, 0,11 mol) y Pd al 10%/C (9,2 g). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con MeOH caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc y MeOH y se lavó tres veces con pequeñas porciones de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar **150**, 3,22 g (69%) como un sólido amarillo claro. **HPLC-** (Método A) - t_r =1,15 min. (Método B)- t_r =2,64 min (84%). **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,17 (d, J =8,8 Hz, 1H, H-10), 6,67 (dd, J =8,5, 2,5 Hz, 1H, H-9), 6,51 (d, J =2,6 Hz, 1H, H-7), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,70 (s, 3H, OMe), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,60-2,77 (m, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 3H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,61 (s ancho, 2H, NH_2), 1,32 (m, 1H), 1,01 (d, J =5,9 Hz, 3H, 12- CH_3). **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174,1 (CO), 158,3 (C), 142,1 (C), 137,7 (C), 128,2 (CH), 116,7 (CH), 112,2 (CH), 76,2 (C-10b), 55,7 (OMe), 55,0 (CH), 51,5 (CH), 48,5 (CH_2), 42,7 (CH_2), 38,9 (CH_2), 38,0 (CH), 35,4 (CH_2), 34,0 (CH_2), 27,1 (CH_2), 19,3 (12- CH_3). **MS** (ES): $C_{19}H_{26}N_2O_2$. Calc.: 315,2072 $[M+H]^+$, Encontrado: 315,2079 $[M+H]^+$.



Ácido 5,6,11,12,13,13a-hexahidro-8-metoxi-12-metil-13-4H-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a][2]benzacepin-2(1H)-onacarboxílico (10bR, 12S, 13R, 13aS) - El compuesto **40** (4,82 g, 14,0 mmol) se disolvió en DMF (60 ml) y se trató con $NaNO_2$ (5,6 g, 84 mmol) y HOAc (12,2 g, 0,20 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla se extrajo con Et_2O y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de

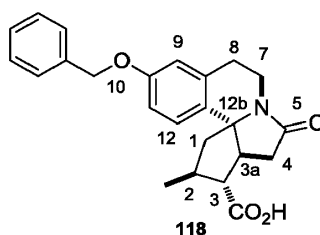
EtOAc y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 10 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos para dar **151** como una espuma amarillo claro, 2,60 g (56%). **HPLC**- (Método A)- $t_r=1,57$ min. (Método B)- $t_r=4,77$ min (90%). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO- d_6 , 60° C): $\delta=12,2$ (s ancho, 1H, CO₂H), 7,27 (d, J=8,4 Hz, 1H, H-10), 6,77 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1H, H-9), 6,22 (d, J=2,5 Hz, 1H, H-7), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,70 (s, 3H, OMe), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 4H), 1,79-1,84 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,6 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (300 MHz, DMSO- d_6 , 60° C): $\delta=175,3$ (CO), 172,3 (CO), 158,3 (C), 142,2 (C), 137,1 (C), 127,9 (CH), 116,9 (CH), 112,4 (CH), 75,9 (C-10b), 57,9 (CH), 55,7 (OMe), 51,7 (CH), 47,3 (CH₂), 39,2 (CH), 38,6 (CH₂), 34,6 (CH₂), 33,5 (CH₂), 27,0 (CH₂), 19,0 (12-CH₃). **MS** (ES): C₁₉H₂₃NO₄. Calc.: 330,1705 [M+H]⁺, Encontrado: 330,1700 [M+H]⁺.



1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-10-benciloxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-nitrometilo (2S, 3R, 3aS, 12bR)

- Una solución de 2-(3-hidroxifenil)etilamina (5,15 g, 29,7 mmol) en THF (65 ml) se trató con Et₃N (9,3 ml, 2,2 eq.) y se enfrió en un baño de agua de hielo. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (6,8 g, 31,1 mmol) y el baño de enfriamiento se retiró. Después de aprox. 0,5 h, se añadieron THF (35 ml) y Et₃N (5 ml) para mejorar la solubilidad. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (100 ml) y se trató con bromuro de bencilo (3,9 ml, 33 mmol) y K₂CO₃ (4,5 g, 33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 19 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y NaOH ac. 2 M. La capa orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto, que contenía una pequeña cantidad de bromuro de bencilo residual, se desprotegió mediante tratamiento con p-dioxano (20 ml) y HCl 4 M en dioxano (50 ml) a t. a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y el precipitado sólido se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para dar hidrocloreto de 2-(3-benciloxifenil)etilamina como un sólido blanco, 5,49 g. **HPLC**- (Método A)- $t_r=2,85$ min. (94%). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta=8,04$ (s ancho, 3H, NH₃⁺), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,22 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 3H), 5,07 (s, 2H, PhCH₂O), 3,00 (m, 2H), 2,81-2,85 (m, 2H).

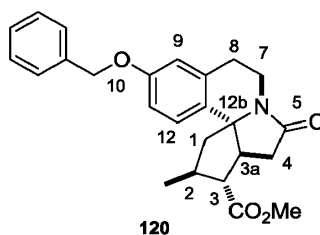
El compuesto **16** (4,49 g, 20,9 mmol), hidrocloreto de 2-(3-benciloxifenil)etilamina (5,49 g, 20,9 mmol), EDC (4,4 g, 22,9 mmol), HOBT (3,1 g, 22,9 mmol) y trietilamina (12 ml, 86 mmol) se suspendieron en diclorometano (100 ml) y se agitaron a t. a. Después de 1 h, se añadió DMF (10 ml) para mejorar la solubilidad. La mezcla de reacción homogénea se agitó t. a. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10% y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1% en diclorometano para dar **114**, 4,69 g (55%) como una espuma. **HPLC**- (Método B)- $t_r=6,86$ min. (88%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- $t_r=2,71$ min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): $\delta=7,25-7,39$ (m, 5H, Ph), 7,01 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-12), 6,83 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H, H-11), 6,68 (d, J=2,8 Hz, 1H, H-9), 5,01 (s, 2H, PhCH₂O), 4,50-4,69 (m, 2H, CH₂NO₂), 4,16-4,24 (m, 1H, H-7b), 3,10-3,20 (m, 1H, H-7a o H-8b), 2,95-3,06 (m, 1H, H-8b o H-7a), 2,76-2,80 (m, 1H, H-3a), 2,63-2,69 (m, 1H, H-8a), 2,52-2,62 (m, 1H, H-4b), 2,23-2,29 (m, 2H, H-4a y H-1b), 2,08-2,22 (m, 2H, H-2 y H-3), 1,73-1,82 (m, 1H, H-1a), 1,08 (d, J=5,5 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): $\delta=172,4$ (CO), 157,8 (C), 137,0 (C), 134,8 (C), 134,7 (C), 128,9 (CH), 128,2 (CH), 127,7 (CH), 125,1 (CH), 115,2 (CH), 114,1 (CH), 77,5 (CH₂NO₂), 70,6 (C-12b), 70,2 (PhCH₂O), 52,9 (CH), 51,8 (CH₂), 48,1 (CH), 38,2 (CH), 36,5 (CH₂), 36,1 (CH₂), 28,0 (CH₂), 17,7 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₄H₂₆N₂O₄. Calc.: 407,1971 [M+H]⁺, Encontrado: 407,1978 [M+H]⁺.



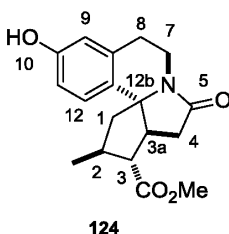
Ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10-benciloxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R,3aS, 12bR) - El compuesto **114** (4,6 g, 11,3 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) y se trató con NaNO₂ (4,7 g, 68 mmol) y HOAc (14 g, 0.227 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con Et₂O y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 10 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar **118** como una espuma, 2,13 g (48%). **HPLC**- (Método B)- t_r=6,02 min. (75% mediante U.V., >90% ELSD). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**- (Método A)- t_r=2,32 min.

$$[\alpha]_D^{24} = +88,5 \text{ (} c = 0,61, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 8,50 (s ancho, 1H, CO₂H), 7,33-7,40 (m, 5H, Ph), 7,25 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-12), 6,85 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H, H-11), 6,68 (d, J=2,2 Hz, 1H, H-9), 5,02 (s, 2H, PhCH₂O), 4,19-4,26 (m, 1H, H-7b), 3,14-3,20 (m, 2H, H-3a y H-7a), 2,99-3,08 (m, 1H, H-8b), 2,47-2,68 (m, 4H, H-8a, H-4b, H-4a, H-2), 2,34-2,42 (t, J=10,2 Hz, 1H, H-3), 2,22-2,29 (dd, J=12,8, 7,0 Hz, 1H, H-1b), 1,72-1,81 (t, J=12,5, 1H, H-1a), 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 178,3 (CO), 173,2 (CO), 157,9 (C), 137,0 (C), 134,6 (C), 134,5 (C), 128,8 (CH), 128,3 (CH), 127,7 (CH), 125,6 (CH), 115,1 (CH), 114,1 (CH), 71,8 (C-12b), 70,3 (PhCH₂O), 59,7 (CH), 51,9 (CH₂), 48,3 (CH), 39,2 (CH), 37,1 (CH₂), 36,3 (CH₂), 28,1 (CH₂), 18,4 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₄H₂₅NO₄. Calc.: 392,1862 [M+H]⁺, Encontrado: 392,1872 [M+H]⁺.



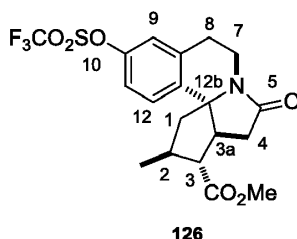
Éster metílico de ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10-benciloxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R,3aS, 12bR) - El compuesto **118** (1,46 g, 3,7 mmol) se disolvió en una mezcla 1/1 de MeOH y diclorometano (20 ml) y se trató con TMS-diazometano 2 M en exceso en Et₂O. Después de 0,5 h, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1-2% en diclorometano para dar **120** como un aceite amarillo, 1,29 g (85%). **HPLC**- (Método A)- t_r=2,25 min. (Método B)- t_r=6,86 min (100%) **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ= 7,29-7,42 (m, 5H, Ph), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-12), 6,85 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 1H, H-11), 6,68 (d, J=2,6 Hz, 1H, H-9), 5,03 (s, 2H, PhCH₂O), 4,16-4,24 (m, 1H, H-7b), 3,77 (s, 3H, CO₂Me), 3,10-3,17 (m, 2H, H-7b y H-3a), 2,95-3,06 (m, 1H, H-8b), 2,65-2,69 (m, 1H, H-8a), 2,51-2,63 (m, 2H, H-4b y H-2), 2,36-2,42 (m, 2H, H-4a y H-3), 2,20-2,27 (dd, J= 13,1, 7,2 Hz, 1H, H-1b), 1,72-1,80 (t, J=12,2 Hz, 1H, H-1a), 1,08 (d, J=6,5 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 174,4 (CO), 172,2 (CO), 157,5 (C), 136,9 (C), 134,4 (2 C), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,3 (CH), 125,3 (CH), 114,8 (CH), 113,8 (CH), 71,1 (C-12b), 69,8 (PhCH₂O), 59,2 (CH), 51,9 (CO₂Me), 51,5 (CH₂), 48,1 (CH), 39,0 (CH), 36,7 (CH₂), 35,8 (CH₂), 27,7 (CH₂), 18,2 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₅H₂₇NO₄. Calc.: 406,2018 [M+H]⁺, Encontrado: 406,2006 [M+H]⁺.



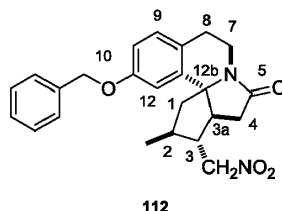
Éster metílico de ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10-hidroxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R,3aS, 12bR) - El compuesto **120** (3,05 g, 7,5 mmol) se disolvió en EtOH (60 ml) y se hidrogenó con Pd al 10%/C (1,5 g) a 0,23 MPa (34 psi) de H₂ en un agitador de Parr durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar **124** como un sólido de color canela, 2,06 g (87%). Una muestra analítica se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2% en diclorometano. **HPLC**- (Método A)- t_r=1,63 min. (Método B)- t_r=4,22 min (96%)

$$[\alpha]_D^{24} = +124,4 \text{ (} c = 0,73, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 7,94 (s ancho, 1H, OH), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-12), 6,74 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 1H, H-11), 6,56 (d, J=2,3 Hz, 1H, H-9), 4,12-4,20 (m, 1H, H-7b), 3,76 (s, 3H, CO₂Me), 3,08-3,18 (m, 2H, H-7a y H-3a), 2,89-3,00 (m, 1H, H-8b), 2,50-2,68 (m, 3H, H-4b, H-8a y H-2), 2,29-2,45 (m, 2H, H-4a y H-3), 2,19-2,26 (m, 1H, H-1b), 1,69-1,78 (t, J=12,5 Hz, 1H, H-1a), 1,06 (d, J=6,4 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 174,7 (CO), 173,0 (CO), 155,7 (C), 134,2 (C), 133,0 (C), 125,3 (CH), 115,4 (CH), 114,5 (CH), 71,7 (C-12b), 59,3 (CH), 52,1 (CO₂Me), 51,5 (CH₂), 48,0 (CH), 39,0 (CH), 36,8 (CH₂), 36,2 (CH₂), 27,6 (CH₂), 18,1 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₈H₂₁NO₄. Calc.: 316,1549 [M+H]⁺, Encontrado: 316,1554 [M+H]⁺.



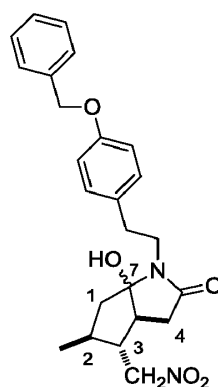
Éster metílico de ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-10-(trifluorometanesulfonyl)oxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R,3aS, 12bR) - El compuesto **124** (1,14 g, 3,6 mmol) se disolvió en diclorometano seco (20 ml), se trató con Et₃N (1,2 ml, 8,6 mmol) y se enfrió en un baño de agua de hielo. Se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,73 ml, 4,3 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se lavó con soluciones de NaHCO₃ ac. sat. y NaCl ac. sat., se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc 1/1 para dar **126** como un aceite pardo, 0,83 g (51%). **HPLC**- (Método A)- t_r=2,03 min. (Método B)- t_r=6,43 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ= 7,39 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-12), 7,09 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H, H-11), 6,96 (d, J=2,5 Hz, 1H, H-9), 4,17-4,24 (m, 1H, H-7b), 3,74 (s, 3H, CO₂Me), 3,05-3,18 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,33-2,41 (m, 2H), 2,20-2,33 (m, 1H), 1,71-1,80 (t, J=12,5 Hz, 1H, H-1a), 1,07 (d, J=6,3 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 174,4 (CO), 172,2 (CO), 148,2, 142,5, 136,2, 126,5, 121,9, 120,0, 117,8 (c, CF₃, J_{C,F}=320 Hz), 71,4, 59,6, 52,4, 51,6, 48,6, 39,6, 37,0, 35,7, 27,9, 18,5 (2-CH₃). **MS** (ES): C₁₉H₂₀F₃NO₆S. Calc.: 448,1042 [M+H]⁺, Encontrado: 448,1023 [M+H]⁺.



1,2,3,3a,4,5,7,8-Octahidro-11-benciloxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-nitrometilo (2S, 3R,3aS, 12bR) - Una solución de tiramina (10,15 g, 74 mmol) en THF (100 ml) se trató con Et₃N (8,3 ml, 60 mmol) y se enfrió en un baño de agua de hielo. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (14,5 g, 64 mmol) y el baño de enfriamiento se retiró. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (100 ml) y se trató con bromuro de bencilo (8,0 ml, 67 mmol) y K₂CO₃ (9,1 g, 66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 7,5 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y NaOH ac. 2 M. La capa orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco, 17,5 g. **HPLC**- (Método B)- t_r=7,71 min (>95% de pureza mediante ELSD). [M]⁺=326,19 (C₂₀H₂₅NO₃=327). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,26-7,44 (m, 4H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H, PhCH₂O), 3,33 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H, Boc).

El producto en bruto anterior, 15,4 g, que contiene una pequeña cantidad de bromuro de bencilo residual, se desprotegió mediante tratamiento con HCl 4 M en dioxano (100 ml) a t. a. Después de 0,5 h, se añadió p-dioxano (50 ml) para facilitar la agitación. Después de 4,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y el precipitado sólido se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para dar hidrocloreto de 2-(4-benciloxifenil)etilamina como un sólido blanco, 11,7 g. **HPLC**- (Método B)- t_r=2,72 min. (96%). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆): δ=8,06 (s ancho, 3H, NH₃⁺), 7,28-7,40 (m, 4H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H, PhCH₂O), 2,93 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H). **¹³C-RMN** (DMSO-d₆): δ 17,4, 26,6, 36,1, 36,3, 38,1, 47,9, 51,6, 52,8, 70,3, 70,3, 110,7, 113,5, 125,3, 127,5 128,1, 128,7, 130,4, 136,8, 142,9, 142,9, 157,4, 171,9.

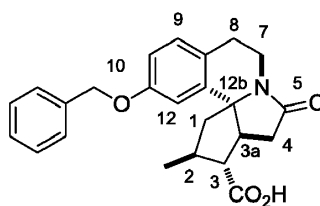
La base libre se elaboró al repartir el sólido entre Et₂O y solución ac. de NaOH 2 M. La capa orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(4-benciloxifenil)etilamina como un sólido blanco, 8,92 g.

**152**

El compuesto **16** (9,07 g, 39,3 mmol), 2-(4-benciloxifenil)etilamina (8,92 g, 39,3 mmol), EDC (7,7 g, 40 mmol), HOBT (5,4 g, 40 mmol) y trietilamina (12 ml, 86 mmol) se suspendieron en diclorometano (200 ml) y se agitaron a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción ahora homogénea se lavó con agua, HCl al 10% y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice para dar **152**, 8,44 g (51%) como un sólido amarillo claro. Cuando esta reacción se repetía, el producto intermedio A cromatografiado contenía aprox. 15% de lo que parecía ser un epímero en C-7 (según se juzgaba por la relación de dos singletes ensanchados en 5,63 ppm (15%) y 5,53 ppm (85%) asignados al intercambio de ambos picos 7-OH con D₂O). El 2-CH₃ también aparece como un par de dobletes (0,61 ppm, aprox 72%) y 0,58 ppm, aprox 28%). **HPLC**- (Método B)- t_r=6,47 min. (90%) [M-OH]⁺= 407,28, [M]⁺=423,21 (C₂₄H₂₆N₂O₅=424). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆): δ=7,29-7,40 (m, 5H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,93 (s, 1H, 7-OH, se intercambia con D₂O), 5,04 (s, 2H, PhCH₂O), 4,69-4,73 (m, 1H, CH₂H_aNO₂), 4,52-4,59 (m, 1H, CH₂H_bNO₂), 3,20-3,33 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 2H), 2,44-2,54 (dd, J=17,2, 9,8 Hz, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 2H), 1,81 (t, J=12,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J=6,0 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 172,5 (CO), 157,3 (C), 137,7 (C), 132,1 (C), 130,1 (CH), 128,8 (CH), 128,2 (CH), 128,0 (CH), 115,2 (CH), 98,2 (C, assigned to C-7), 78,2 (CH₂NO₂), 69,6 (PhCH₂O), 52,1 (CH), 49,5 (CH), 47,1 (CH₂), 41,9 (CH₂), 36,5 (CH), 35,5 (CH₂), 33,9 (CH₂), 17,2 (2-CH₃). No se observaron picos en >172 ppm correspondientes a un carbonilo cetónico.

Se agitó **152** (1,0 g, 2,4 mmol) con TFA al 5% en diclorometano (25 ml) a t. a. durante 4 h. Mediante análisis por LCMS, solo estaba presente **152** sin reaccionar (t_r=6,49 min). Se añadió TFA (1,25 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 5,5 h. El análisis por LCMS indicaba 90% de conversión en **112** (t_r=6,85 min.). Después de someter a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para dar **112**, 0,82 g (86%) como un aceite amarillo. **HPLC**- (Método B)- t_r=6,85 min. (95%). Se preparó una muestra analítica mediante HPLC. **HPLC**-(Método A)- t_r=2,25 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ= 7,24-7,36 (m, 5H, Ph), 6,95 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-9), 6,79 (dd, J=8,1, 2,5 Hz, 1H, H-10), 6,61 (d, J=2,4 Hz, 1H, H-12), 5,02 (s, 2H, PhCH₂O), 4,45-4,65 (m, 2H, CH₂NO₂), 4,06-4,13 (m, 1H, H-7b), 3,08-3,18 (m, 1H, H-7a), 2,78-2,95 (m, 1H, H-8b), 2,72-2,77 (m, 1H, H-3a), 2,58-2,66 (m, 1H, H-8a), 2,49-2,55 (m, 1H, H-4b), 2,19-2,27 (m, 2H, H-4a y H-1b), 1,95-2,08 (m, 2H, H-2 y H-3), 1,66-1,75 (t, J=12,0 Hz, 1H, H-1a), 1,01 (d, J=5,5 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 172,0 (CO), 157,4 (C), 142,9 (C), 136,8 (C), 130,4 (CH), 128,7 (CH), 128,1 (CH), 127,5 (CH), 125,3 (C), 113,5 (CH), 110,7 (CH), 76,6 (CH₂NO₂), 70,7 (C-12b), 70,3 (PhCH₂O), 52,8 (CH), 51,6 (CH₂), 47,9 (CH), 38,1 (CH), 36,3 (CH₂), 36,1 (CH₂), 26,6 (CH₂), 17,4 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₄H₂₆N₂O₄. Calc.: 407,1971 [M+H]⁺, Encontrado: 407,1955 [M+H]⁺

Cuando una nueva partida de producto intermedio A, 7,24 g se calentaba a reflujo durante 10,5 h en una mezcla de diclorometano (70 ml) y TFA (7 ml), seguido por tratamiento y cromatografía en gel de sílice, se obtenía **112** como una espuma amarillo claro, 5,12 g (74%).

**116**

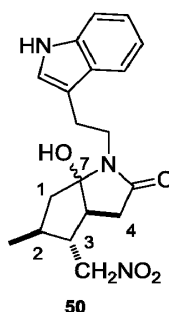
Ácido 1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidro-11-benciloxi-2-metil-5-oxo-ciclopenta[2,3]pirrolo[2,1-a]isoquinolino-3-carboxílico (2S, 3R,3aS, 12bR) - El compuesto **112** (5,12 g, 12,6 mmol) se disolvió en DMF (60 ml) y se trató con

NaNO₂ (5,22 g 75 mmol) y HOAc (15,1 g, 0,25 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con Et₂O y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 10 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3% en diclorometano para dar **116** como una espuma, 3,21 g (65%).

HPLC- (Método A)- t_r=1,92 min (Método B)- t_r=5,79 min (100% pureza mediante ELSD)

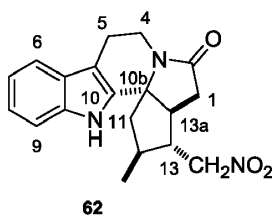
$[\alpha]_D^{22} = +134,7$ ($c = 0,95, CHCl_3$)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 7,26-7,43 (m, 5H, Ph), 6,98 (d, J= 8,5 Hz, 1H, H-9), 6,92 (d, 1H, J= 2,3 Hz, 1H, H-12), 6,80 (dd, J= 8,5, 2,6 Hz, 1H, H-10), 5,04 (s, 2H, PhCH₂O), 4,17-4,24 (m, 1H, H-7b), 3,10-3,21 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 1H), 2,44-2,68 (m, 4H), 2,31-2,39 (t, J=10,2 Hz, 1H), 2,19-2,26 (dd, J=13,0, 6,9 Hz, 1H), 1,69-1,78 (t, J= 12,4 Hz, 1H, H-1a), 1,10 (d, J=6,5 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 177,1 (CO), 172,7 (CO), 157,5, 142,9, 136,8, 130,1, 128,6, 128,0, 127,6, 125,1, 113,7, 110,7, 71,8, 70,1, 59,4, 51,6, 48,0, 39,0, 36,8, 36,3, 26,7, 18,1 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₄H₂₅NO₄. Calc.: 392,1862 [M+H]⁺, Encontrado: 392,1860 [M+H]⁺.



El compuesto **16** (6,57 g, 28,1 mmol), triptamina (5,4 g, 33,7 mmol), EDC (6,48 g, 33,7 mmol), HOBt (4,55 g, 33,7 mmol) y trietilamina (10 ml, 72 mmol) se disolvieron en una mezcla de diclorometano (100 ml) y DMF (20 ml) y se agitaron a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción homogénea se lavó con agua y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar **50** en bruto como un sólido. **HPLC-** (Método B)-t_r=5,11 min. [M+H]⁺=340,2 [M-OH]⁺, [M]⁻=356,13 (84%); t_r=5,31 min. [M+H]⁺=358,19, [M]⁻=356,13 (16%)

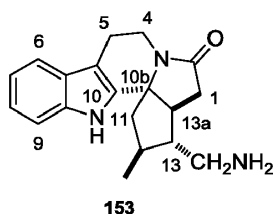
Una porción de **50** en bruto se purificó mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2% en diclorometano. Se recogieron dos bandas pero solo la banda más polar daba suficiente material para el análisis. **HPLC-** (Método B)- t_r=5,06 min. [M-OH]⁺=340,24, [M]⁻=356,13 (84%). A partir de la pérdida predominante de H₂O en el ESMS de ion positivo y los espectros de nmr, se concluyó que la especie principal presente en **50** en bruto era el hemiaminal que se muestra. **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆): δ= 10,80 (s, 1H, NH), 7,55 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,2 Hz, 1H, indole-2H), 7,05 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,97 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,51-4,75 (m, 2H, CH₂NO₂), 3,30-3,86 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,27 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,83 (d, J=6,0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 172,7 (CO), 136,9 (C), 127,9 (C), 123,3 (CH), 121,7 (CH), 119,0 (CH), 112,6 (CH), 112,1 (C), 98,5 (C, asignado a C-7), 78,6 (CH₂NO₂), 52,4 (CH), 49,9 (CH), 47,4 (CH₂), 36,8 (CH), 35,8 (CH₂), 25,2 (CH₂), 17,4 (2-CH₃). No se observaron resonancias mayores de 172 ppm correspondientes a un carbonilo cetónico.



1,2,5,10,11,12,13,13a-Octahidro-12-metil-2-oxo-4H-ciclopent[1,8a]indolizino[8,7-b]indol-13-nitrometilo (10bR, 12S, 13R, 13aS) - Se agitó **50** en bruto (14 mmol) con TFA al 5% en diclorometano a t. a. durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó una vez con agua y solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2% en

diclorometano para dar **62**, 4,10 g (86%) como una espuma beige. **HPLC**- (Método B)- $t_r=5.92$ min. (91%, $[M+H]^+=340.26$). Se obtuvo una muestra analítica mediante la repurificación de este material sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1-2% en diclorometano. **HPLC**- (Método A)- $t_r=1.91$ min. **1H -RMN** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.95$ (s ancho, 1H, NH), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.58-4.71 (m, 2H, CH_2NO_2), 4.46-4.51 (m, 1H, H-4b), 3.08-3.14 (m, 1H, H-5b), 2.93-3.00 (m, 1H, H-4a), 2.83-2.91 (m, 1H, H-13a), 2.64-2.74 (m, 2H, H-1b y H-5a), 2.46-2.53 (dd, $J=13.1, 6.9$ Hz, 1H, H-11b), 2.32-2.39 (dd, $J=17.7, 2.5$ Hz, 1H, H-1a), 2.22-2.30 (m, 1H, H-12), 2.08-2.20 (m, 1H, H-13), 1.85-1.94 (m, 1H, H-11a), 1.13 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, 12- CH_3). **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta=173.1$ (CO), 136.4 (dos carbonos no protonados se solapan), 126.7 (C), 122.3 (CH), 119.9 (CH), 118.3 (CH), 111.2 (CH), 107.6 (C), 76.8 (CH_2NO_2), 69.1 (C-10b), 52.8 (CH), 49.0 (CH_2), 45.3 (CH), 37.7 (CH), 36.8 (solapamiento 2 CH_2), 20.5 (CH_2), 17.5 (12- CH_3). **^{13}C -RMN** (75 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta=172.7$ (CO), 138.1 (C), 136.6 (C), 126.8 (C), 121.7 (CH), 119.2 (CH), 118.3 (CH), 111.7 (CH), 106.2 (C), 78.5 (CH_2NO_2), 69.0 (C-10b), 52.6 (CH), 49.0 (CH_2), 45.8 (CH), 37.4 (CH), 36.6 (CH_2), 36.3 (CH_2), 20.5 (CH_2), 17.7 (12- CH_3). Los grupos de resonancias solapados en el espectro de $CDCl_3$ en 136,4 y 36,8 ppm se resuelven en $DMSO-d_6$. **MS** (ES): $C_{19}H_{21}N_3O_3$. Calc.: 340,1661 $[M+H]^+$, Encontrado: 340,1651 $[M+H]^+$

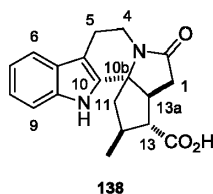
Una porción igual de **50** en bruto (14 mmol) se sometió a reflujo en tolueno (150 ml) con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (500 mg) con un separador de Dean-Stark. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó una vez con agua y solución ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2% en diclorometano para dar **62**, 3,48 g (73%) como una espuma beige. **HPLC**- (Método B)- $t_r=5.92$ min. (93%, $[M+H]^+=340.26$).



1,2,5,10,11,12,13,13a-Octahidro-12-metil-2-oxo-4H-ciclopent[1,8a]indolizino[8,7-b]indol-13-aminometilo (10bR, 12S, 13R, 13aS) - El compuesto **62** (2,5 g, 7,4 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con formiato amónico (3,7 g, 58 mmol) y Pd al 10%/C (5,0 g). La mezcla se calentó a 75°C durante 4 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con MeOH caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc y MeOH y se lavó tres veces con pequeñas porciones de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar **153**, 2,09 g (93%) como una espuma blanca. **HPLC**- (Método A)- $t_r=1.26$ min. (Método B)- $t_r=2.83$ min (93%).

$[\alpha]_D^{23} = +124.9$ ($c = 1.02, CHCl_3$)

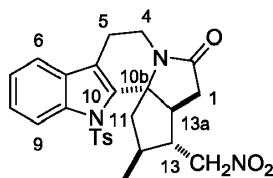
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta=10.10$ (s, 1H, indole-NH), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 3H), 2.38-2.69 (m, 3H), 1.99 (s ancho, 2H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.1$ Hz, 3H, 12- CH_3). **^{13}C -RMN** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta=172.4$ (CO), 138.7 (C), 136.3 (C), 126.6 (C), 121.6 (C), 119.4 (CH), 118.2 (CH), 111.2 (CH), 105.9 (CH), 69.5 (C-10b), 55.9 (CH), 48.9 (CH_2), 44.6 (CH), 40.8 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.7 (CH), 20.8 (CH_2), 18.5 (CH_3). **MS** (ES): $C_{19}H_{23}N_3O$. Calc.: 310,1919 $[M+H]^+$, Encontrado: 310,1916 $[M+H]^+$.



Ácido 1,2,5,10,11,12,13,13a-Octahidro-12-metil-2-oxo-4H-ciclopent[1,8a]indolizino[8,7-b]indol-13-carboxílico (10bR, 12S, 13R, 13aS)

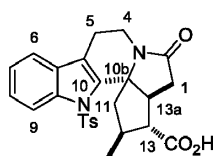
El compuesto **153** (1,0 g, 2,1 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (1/3, 32 ml) con Cs_2CO_3 (4,07 g, 6 eq.) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a. y a continuación se vertió en agua de hielo. La mezcla se extrajo con Et_2O y a continuación de acidificó con HCl conc. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc y MeOH, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en

diclorometano para dar **138** como una espuma de color canela, 0,24 g (36%). **HPLC**- (Método A)- $t_r=1,65$ min. (Método B)- $t_r=5,13$ min (96%). **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3 , 60° C): $\delta=8,80$ (s, 1H, NH), 7,42 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 4,49-4,56 (m, 1H, H-4b), 3,13-3,19 (m, 2H, H-5b y H-13a), 2,89-2,95 (m, 1H, H-4a), 2,80-2,88 (m, 1H, H-1b), 2,68-2,80 (m, 2H, H-5a y H-12), 2,62-2,68 (m, 1H, H-1a), 2,45-2,60 (m, 2H, H-13 y H-11b), 1,90-1,98 (dd, $J=13,5, 8,0$ Hz, 1H, H-11a), 1,24 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, 12- CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\delta=177,2$ (CO), 174,5 (CO), 136,8 (C), 136,4 (C), 126,6 (C), 121,9 (CH), 119,4 (CH), 118,0 (CH), 111,4 (CH), 100,7 (C), 71,1 (C-10b), 59,1 (CH), 48,0 (CH_2), 45,8 (CH), 38,9 (CH), 37,1 (2 CH_2), 20,5 (CH_2), 18,2 (12- CH_3). **MS** (ES): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Calc.: 325,1552 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Encontrado: 325,1541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**134**

Compuesto **134** – El compuesto **16** (9,25 g, 43 mmol), N-1-tosiltriptamina (10,7 g, 43 mmol), EDC (8,25 g, 43 mmol), HOBt (5,4 g, 43 mmol) y trietilamina (14 ml, 0,10 mol) se disolvieron en diclorometano (100 ml) y se agitaron a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, solución ac. de ácido cítrico al 5%, solución ac. sat. de NaHCO_3 y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se trató con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con solución ac. de K_2CO_3 1 M, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1% en diclorometano para dar **134** como una espuma amarillo claro, 10,8 (51%). (88% de pureza por HPLC). Se preparó una muestra analítica mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2% en diclorometano. **HPLC**- (Método A)- $t_r=2,26$ min. (Método B)- $t_r=7,24$ min (97%). **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta=8,00$ (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,52-4,58 (m, 2H, CH_2NO_2), 4,30-4,35 (m, 1H, H-4b), 3,50-3,52 (m, 1H, H-13a), 3,09-3,14 (m, 1H, H-4a), 3,00-3,09 (m, 1H, H-5b), 2,75-2,83 (dd, $J=14,0, 9,9$ Hz, H-11b), 2,60-2,65 (m, 1H, H-5a), 2,50-2,60 (m, 1H, H-12), 2,34 (s, 3H, Ts- CH_3), 2,28-2,30 (m, 1H, H-13), 2,12-2,16 (m, 2H, H1a y H1b), 1,84-1,92 (dd, $J=14,0, 7,7$ Hz, H-11a), 1,09 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, 12- CH_3). **$^{13}\text{C-RMN}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta=174,9$ (CO), 145,3 (C), 137,7 (C), 136,8 (C), 136,6 (C), 130,3 (CH), 129,0 (C), 126,0 (C), 125,8 (CH), 124,3 (CH), 121,1 (CH), 119,0 (CH), 115,5 (CH), 78,8 (CH_2NO_2), 73,9 (C-10b), 52,8 (CH), 47,2 (CH_2), 47,0 (CH), 37,5 (CH), 35,8 (CH_2), 35,0 (CH_2), 21,8 (Ts- CH_3), 21,1 (CH_2), 20,4 (12- CH_3).

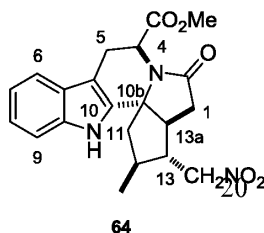
MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Calc.: 494,1750 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Encontrado: 494,1697 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**136**

Compuesto **136** – El compuesto **134** (2,89 g, 6,0 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) y se trató con NaNO_2 (2,42 g, 36 mmol) y HOAc (7,2 g, 0,116 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 sólido. La mezcla se extrajo con Et_2O y a continuación se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc y MeOH. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron 9 veces con solución ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar **136** como una espuma naranja, 2,57 g (89 %).

HPLC- (Método B)- $t_r=6,34$ min (95%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC**-(Método A)- $t_r=2,07$ min. **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta=8,06$ (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,17 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,29-4,33 (m, 1H, H-4b), 3,88-3,95 (m, 1H, H-13a), 3,00-3,14 (m, 3H, H-12, H-4a, H-5b), 2,73-2,82 (m, 1H, H-11b), 2,60-2,65 (m, 1H, H-5a), 2,48-2,52 (m, 1H, H-1b), 2,35-2,45 (m, 1H, H-13), 2,32 (s, 3H, Ts- CH_3), 2,10-2,19 (dd, $J=17,6, 7,6$ Hz, 1H, H-1a), 1,80-1,87 (dd, $J=14,0, 8,8$ Hz, 1H, H-11a), 1,17 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, 12- CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta=178,8$ (CO), 175,4 (CO), 144,9 (C), 137,5 (C), 136,7 (C), 136,3 (C), 130,0 (CH), 128,8 (CH), 125,7 (CH y C: en $\text{DMSO}-d_6$ estos dos carbonos se observan en 126,37 y 126,22 ppm), 123,9 (CH), 120,7 (C), 118,7 (CH), 115,3 (CH), 73,5 (C-10b), 58,2 (CH), 47,0 (CH_2), 46,2 (CH), 36,9 (CH), 35,5 (CH_2), 34,7 (CH_2), 21,5 (Ts- CH_3), 21,0 (CH_2), 20,2 (12- CH_3). **MS** (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Calc.: 479,1641 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Encontrado: 479,1666 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

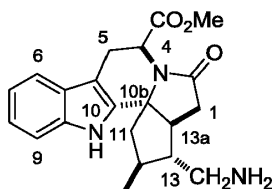


64

Éster metílico de ácido 1,2,5,10,11,12,13,13a-octahidro-12-metil-13-nitrometilo,-2-oxo-4H-ciclopent[1,8a]indolizino[8,7-b]indol-4-carboxílico (10bR, 12S, 13R, 13aS) - El compuesto **16** (4,30 g, 20 mmol), hidrocloreuro de éster metílico de L-triptófano (5,10 g, 20 mmol), EDC (3,9 g, 20 mmol), HOBT (2,7 g, 20 mmol) y trietilamina (11 ml, 79 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 ml) y se agitaron a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10%, solución ac. sat. de NaHCO₃ y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se trató con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0,5% en diclorometano para dar **64** como una espuma blanca, 2,85 g (36%). (98% de pureza por HPLC). También se obtuvieron otros 400 mg de material ligeramente impuro (92% HPLC). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,83 min. (Método B)- t_r=5,82 min (98%)

$$[\alpha]_D^{24} = +99,5 \text{ (} c = 0,75, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ=9,02 (s, 1H, NH), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 5,49 (d, J=7,9 Hz, 1H, H-4), 4,58-4,61 (m, 2H, CH₂NO₂), 3,71 (s, 3H, CO₂Me), 3,44 (d, J=16,1 Hz, H-5b), 3,13-3,16 (dd, J=15,9, 7,8 Hz, H-5a), 2,75-2,90 (m, 2H, H-13a y H-1b), 2,45-2,53 (dd, J=17,0, 3,8 Hz, H-1a), 2,05-2,30 (m, 4H, H-11a, H-11b, H-12, H-13), 1,12 (d, J=5,3 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,9 (CO), 171,2 (CO), 136,4 (C), 135,9 (C), 126,4 (C), 122,6 (CH), 120,1 (CH), 118,5 (CH), 111,2 (CH), 105,3 (C), 76,8 (CH₂NO₂), 68,6 (C-10b), 53,3 (CH), 52,4 (CO₂Me), 50,0 (CH), 49,0 (CH₂), 46,2 (CH), 38,1 (CH), 37,6 (CH₂), 21,6 (CH₂), 17,4 (12-CH₃). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆, 60° C): δ=10,57 (s, 1H, NH), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 5,28 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1H, H-4), 4,82-4,89 (m, 2H, CH₂NO₂), 3,63 (s, 3H, CO₂Me), 3,17-3,23 (dd, J=16,1, 1,5 Hz, 1H, H-5b), 2,82-2,90 (dd, J=16,1, 7,5 Hz, 1H, H-5a), 2,65-2,75 (m, 1H, H-13a), 2,55-2,64 (m, 1H, H-1b), 2,33-2,43 (dd, J=17,5, 4,6 Hz, 1H, H-1a), 2,23-2,33 (m, 2H, H-12 y H-13), 1,98-2,02 (dd, J=12,6, 5,5 Hz, 1H, H-11b), 1,88-1,93 (t, J=12,4, 1H, H-11a), 1,02 (d, J=5,9 Hz, 3H, 12-CH₃). **MS** (ES): C₂₁H₂₃N₃O₅. Calc.: 398,1716 [M+H]⁺, Encontrado: 398,1694 [M+H]⁺.



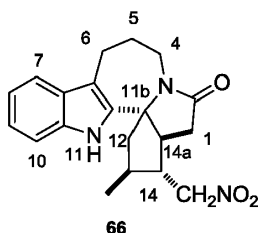
154

Éster metílico de ácido 1,2,5,10,11,12,13,13a-octahidro-12-metil-13-aminometilo,-2-oxo-4H-ciclopent[1,8a]indolizino[8,7-b]indol-4-carboxílico (10bR, 12S, 13R, 13aS) - El compuesto **64** (3,08 g, 7,7 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con formiato amónico (6 g, 94 mmol) y Pd al 10%/C (6 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con MeOH caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc y MeOH y se lavó con una pequeña porción de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5-10% en diclorometano para dar **154** como una espuma blanca, 1,85 g (65%). **HPLC**-(Método A)- t_r=1,12 min -(Método A)- t_r=5,13 min (97 %)

$$[\alpha]_D^{24} = +57,6 \text{ (} c = 0,74, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ=11,19 (s, 1H, NH), 7,49 (m, 1H), 7,28 (m 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 5,36 (dd, J=8,4, 1,9 Hz, 1H, H-4), 3,72 (s, 3H, CO₂Me), 3,44-3,51 (dd, J=16,0, 1,8 Hz, H-5b), 3,06-3,14 (dd, J=16,0, 8,4 Hz, 1H, H-5a), 3,00 (s ancho, 2H, CH₂NH₂), 2,80-2,89 (dd, J=16,5, 10,6 Hz, H-1b), 2,63-2,69 (m, 1H, H-13a), 2,45-2,58 (m, 2H, H-1a, H-12), 2,17-2,23 (dd, J=12,5, 6,2 Hz, H-11b), 1,95-2,04 (t, J=12,6, 1H, H-11a), 1,74 (s ancho, 2H, NH₂, se intercambia con D₂O), 1,61 (m, 1H, H-13), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,0 (CO), 171,7 (CO), 138,5 (C), 136,4 (C), 126,4 (C), 121,6 (CH), 119,4 (CH), 118,4 (CH), 111,3 (CH), 103,4 (C), 68,6 (C-10b), 55,5 (CH),

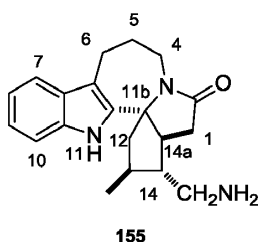
52,4 (CO₂Me), 49,0 (CH), 48,6 (CH₂), 46,0 (CH), 40,4 (CH₂), 40,0 (CH₂), 35,4 (CH), 21,6 (CH₂), 18,6 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₁H₂₅N₃O₃. Calc.: 368,1974 [M+H]⁺, Encontrado: 368,1958 [M+H]⁺.



1,2,5,10,11,12,13,13a-Octahidro-13-metil-2-oxo-ciclopenta[2',3']pirrolo[1',2':1,2]azepin[3,4-b]indol-14-nitrometilo (10bR, 12S, 13R, 13aS)

El compuesto **16** (4,00 g, 18,5 mmol), 3-(3-aminopropil)indol (3,6 g, 18,4 mmol), EDC (4,0 g, 20,8 mmol), HOBT (2,8 g, 20,7 mmol) y trietilamina (7,2 ml, 52 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 ml) y se agitaron a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl al 10%, solución ac. sat. de NaHCO₃ y solución ac. sat. de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se trató con TFA al 5% en diclorometano (100 ml) a t. a. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2-5% en diclorometano para dar **66** como una espuma blanca, 3,06 g (47%). Se preparó una muestra analítica mediante hplc. **HPLC-** (Método A)- t_r=1,99 min. (Método B)- t_r=6,06 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=8,05 (s, 1H, NH), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 4,58-4,62 (m, 2H, CH₂NO₂), 4,34-4,40 (m, 1H, H-4b), 3,13-3,18 (m, 1H, H-4a), 2,98-3,05 (m, 1H, H-14a), 2,80-2,88 (m, 2H, H-6a y H-6b), 2,60-2,70 (dd, J=17,6, 8,8 Hz, 1H, H-1b), 2,38-2,46 (dd, 1H, J=17,6, 7,6 Hz, H-12b), 2,25-2,29 (m, 2H, H-13, H-1a), 2,08-2,11 (m, 1H, H-5b), 1,91-2,08 (m, 3H, H-5a, H-12a, y H-14), 1,11 (d, J=6,0 Hz, 3H, 13-CH₃). Las asignaciones son tentativas, basadas en el espectro de COSY. **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,1 (CO), 137,9 (C), 135,7 (C), 128,4 (C), 122,4 (CH), 119,8 (CH), 118,5 (CH), 113,3 (C), 111,0 (CH), 76,7 (CH₂NO₂), 72,5 (C-11b), 51,4 (CH), 47,5 (CH), 47,0 (CH₂), 40,5 (CH₂), 37,9 (CH), 35,0 (CH₂), 27,6 (CH₂), 22,0 (CH₂), 17,9 (13-CH₃). **MS** (ES): C₂₀H₂₃N₃O₄. Calc.: 354,1818 [M+H]⁺, Encontrado: 354,1810 [M+H]⁺.



1,2,5,10,11,12,13,13a-Octahidro-13-metil-2-oxo-ciclopenta[2',3']pirrolo[1',2':1,2]azepin[3,4-b]indol-14-aminometil (10bR, 12S, 13R, 13aS)

El compuesto **66** (2,04 g, 5,7 mmol) se disolvió en metanol (80 ml) y se trató con formiato amónico (4,3 g, 67 mmol) y Pd al 10%/C (4,05 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se filtró en caliente sobre Celite y la torta se lavó con MeOH caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc y MeOH y se lavó con una pequeña porción de NaCl ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano, a continuación 10% de NH₃ 2 M en MeOH/90% de diclorometano para dar **155** como una espuma blanca, 0,52 g (28%). **HPLC-** (Método A)-t_r=1,55 min. (Método B)-t_r=3,05 min (92%).

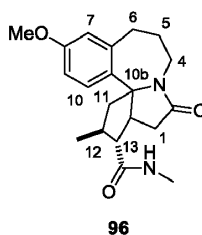
$$[\alpha]_D^{24} = +45,6 (c = 0,61, CHCl_3)$$

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 60° C): δ=10,44 (s ancho, 1H, NH), 7,46 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 4,33-4,42 (m, H-4b), 3,22 (s ancho, 2H), 3,02-3,23 (m, 3H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,20-2,36 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,1 Hz, 3H, 13-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃, 60° C): δ= 173,1 (CO), 139,8 (C), 135,3 (C), 128,3 (C), 121,4 (CH), 119,0 (CH), 118,1 (CH), 111,4 (CH), 110,8 (C),

73,0 (C-11b), 55,6 (CH), 48,2 (CH₂), 45,6 (CH), 41,5 (CH₂), 40,7 (CH₂), 37,2 (CH₂). 35,4 (CH), 27,8 (CH₂), 22,9 (CH₂), 18,1 (13-CH₃). **MS** (ES): C₂₀H₂₅N₃O. Calc.: 324,2076 [M+H]⁺, Encontrado: 324,2086 [M+H]⁺.

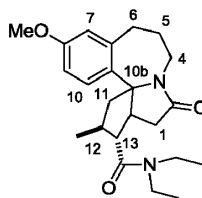
Procedimiento General para los Compuestos 96-108.

El compuesto **151** (800 mg, 2,4 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano (15 ml) y THF (5 ml) y 1,3 ml (0,156 mmol) de esta solución madre se distribuyeron en partes alícuotas en siete viales de vidrio. La amina apropiada (0,2 mmol) se añadió a cada vial, seguido por 1,0 ml de una solución madre preparada a partir de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,22 g, 9 mmol), EDC (1,72 g, 9 mmol) y Et₃N (3,8 ml, 27 mmol) en diclorometano seco (45 ml). Los viales se removieron a t. a. durante 48 h. Las mezclas se diluyeron con diclorometano y se lavaron bien con solución ac. sat. de NaCl o bien con HCl al 10% según fuera apropiado. Después de la concentración bajo presión reducida, los residuos en bruto se purificaron mediante rp-HPLC en C-18 para dar **96-108** en los rendimientos indicados.



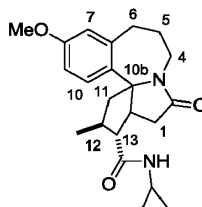
96

Compuesto **96** (sólido blanco, 39,9 mg, 75%). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,52 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,36 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-10), 6,80 (s ancho, 1H, NH), 6,72 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1H, H-9), 6,56 (d, J=2,2 Hz, 1H, H-7), 4,22-4,27 (m, 1H, H-4b), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,82 (d, J=4,7 Hz, NHCH₃), 2,70-2,80 (m, 3H), 2,45 (dd, J=17,0, 7,7 Hz, 1H), 2,12-2,29 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,0 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,5 (2 CO), 158,2, 141,7, 136,3, 128,0, 116,6, 111,7, 76,3 (C-10b), 60,0, 55,4, 51,9, 47,4, 39,6, 38,9, 34,4, 33,7, 26,6, 18,5 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₀H₂₆N₂O₃. Calc.: 343,2022 [M+H]⁺, Encontrado: 343,2032 [M+H]⁺.



98

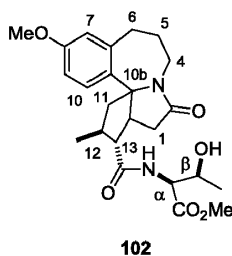
Compuesto **98** (sólido blanco, 44,6 mg, 74%). **HPLC**- (Método A)- t_r=2,00 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-10), 6,71 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H, H-9), 6,56 (d, J=2,6 Hz, 1H, H-7), 4,22-4,40 (m, 1H, H-4b), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,35-3,52 (m, 5H, 2 NCH₂CH₃ y 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 3H), 2,45-2,57 (m, 2H), 2,24-2,31 (dd, J=13,5, 7,7 Hz, 1H), 1,96-2,13 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,15-1,21 (m, 6H, 2 NCH₂CH₃), 1,03 (d, J=6,6 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,4 (CO), 172,6 (CO), 158,1, 141,7, 136,5, 128,2, 116,4, 111,7, 76,2 (C-10b), 55,4, 53,7, 52,9, 47,6, 42,2, 41,1, 38,9, 34,4, 33,7, 26,7, 18,5, 15,6, 13,4. **MS** (ES): C₂₃H₃₂N₂O₃. Calc.: 385,2491 [M+H]⁺, Encontrado: 385,2493 [M+H]⁺.



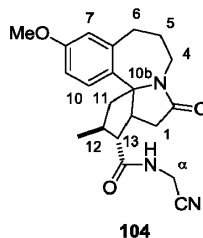
100

Compuesto **100** (sólido blanco, 42,7 mg, 74%). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,72 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,36 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-10), 6,92 (d, J=3,0 Hz, 1H, NH), 6,72 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1H, H-9), 6,56 (d, J=2,7 Hz, 1H, H-7), 4,18-4,25 (m, 1H, H-4b), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 4H), 2,41-2,50 (dd, J=17,0, 7,7 Hz, 1H), 2,21-2,29 (dd, J=13,6, 8,1 Hz, 1H), 2,13 (d, J=17,0 Hz, 1H), 1,88-1,98 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,6 Hz, 3H, 12-CH₃), 0,74-0,78 (m, 2H, CH₂-ciclopropil), 0,47-0,50 (m, 2H, CH₂-ciclopropil). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,9 (CO), 173,0 (CO), 157,8, 141,3, 135,9, 127,7, 116,3, 111,5, 76,1 (C-10b), 59,4, 55,3, 51,8,

47,3, 42,8, 39,4, 38,7, 34,2, 33,5, 26,5, 22,9, 18,4 (12-CH₃), 6,7 (2-ciclopipilo CH₂). **MS** (ES): C₂₂H₂₈N₂O₃. Calc.: 369,2178 [M+H]⁺, Encontrado: 369,2187 [M+H]⁺.

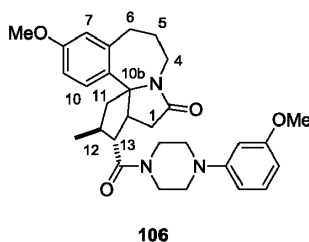


5 Compuesto **102** (sólido blanco, 44,6 mg, 64%). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,72 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,37 (s, 1H, NH), 7,33 (d, J=8,5 Hz, 1H, H-10), 6,72 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H, H-9), 6,55 (d, J=2,5 Hz, 1H, H-7), 4,65-4,69 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H, H-α), 4,24-4,34 (m, 2H, H-β y H-4b), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,26-3,31 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 3H), 2,47-2,50 (dd, J=17,4, 7,4 Hz, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,10-2,18 (t, J=10,8 Hz, 1H), 1,99-2,05 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH(OH)CH₃), 1,11 (d, J=6,3 Hz, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ=174,1 (CO), 173,5 (CO), 171,6 (CO), 158,2, 141,6, 136,0, 128,0, 116,6, 111,9, 76,8 (C-10b), 68,1, 60,0, 58,1, 55,4, 52,7, 52,3, 47,7, 39,8, 39,0, 34,3, 33,5, 26,5, 20,5, 18,5 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₄H₃₂N₂O₆. Calc.: 445,2339 [M+H]⁺,
10 Encontrado: 445,2357 [M+H]⁺.

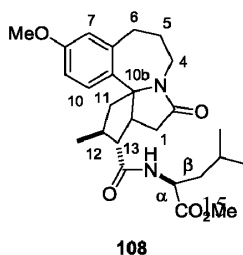


15 Compuesto **104** (sólido blanco, 31,3 mg, 55%). **HPLC**- (Método A)- t_r=1,73 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=8,42 (t ensanchado, 1H, NH), 7,33 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-10), 6,74 (dd, J=8,7, 2,7 Hz, 1H, H-9), 6,59 (d, J=2,5 Hz, 1H, H-7), 4,22-4,26 (m, 1H, H-4b), 4,15-4,20 (m, 2H, α-CH₂), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 3H), 2,50-2,54 (dd, J=17,0, 7,7 Hz, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,97-2,20 (m, 3H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,3 Hz, 3H, 12-CH₃).

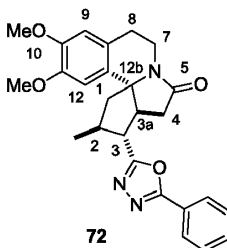
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,6 (CO), 173,5 (CO), 158,3, 141,6, 135,7, 127,9, 116,7, 116,5, 111,9, 76,7 (C-10b), 59,0, 55,5, 52,2, 47,4, 39,7, 39,0, 34,4, 33,6, 27,6, 26,6, 18,4 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₁H₂₅N₃O₃. Calc.: 368,1974 [M+H]⁺,
20 Encontrado: 368,1997 [M+H]⁺.



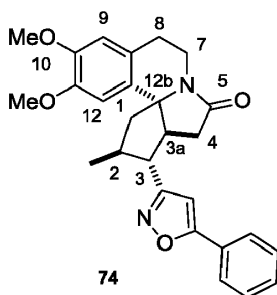
25 Compuesto **106** (aceite, 54,5 mg, 69%). **HPLC**- (Método A)- t_r=2,40 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ=7,41 (d, J=8,6 Hz, 1H, H-10), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,74 (dd, J=8,5, 2,8 Hz, 1H, H-9), 6,57 (d, J=2,8 Hz, H-7), 6,44-6,54 (m, 3H), 4,25-4,30 (m, 1H, H-4b), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,76 (s, 3H, OMe), 3,70-4,00 (m, 4H), 3,46-3,52 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,11-3,20 (m, 6H), 2,65-2,75 (m, 3H), 2,46-2,57 (dd, J=17,0, 8,0 Hz, 1H), 2,27-2,34 (dd, J=13,6, 7,3 Hz, 1H), 1,98-2,08 (m, 3H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,0 Hz, 3H, 12-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ= 173,4 (CO), 172,1 (CO), 160,9, 158,2, 152,2, 141,8, 136,3, 130,2, 128,1, 116,5, 111,8, 109,5, 105,7, 103,4, 76,3 (C-10b), 55,5, 55,4, 53,4, 52,7, 50,4, 49,9, 47,6, 46,1, 42,5, 41,0, 38,9, 34,6, 33,7, 26,7, 18,7 (12-CH₃). **MS** (ES): C₃₀H₃₇N₃O₄. Calc.: 504,2862 [M+H]⁺,
Encontrado: 504,2820 [M+H]⁺.



Compuesto **108** (sólido blanco, 42,5 mg, 60%). **HPLC**- (Método A)- t_r =2,24 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ =7,34 (d, J =8,8 Hz, 1H, H-10), 6,71 (dd, J =8,8, 2,6 Hz, 1H, H-9), 6,57 (d, J =2,9 Hz, 1H, H-7), 6,49 (d, J =8,3 Hz, 1H, NH), 4,63-4,70 (m, 1H, H- α), 4,23-4,31 (m, 1H, H-4b), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 3H), 2,45-2,54 (dd, J =17,0, 7,7 Hz, 1H), 2,23-2,30 (dd, J =13,6, 8,1 Hz, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,51-1,70 (m, 3H), 1,95-2,06 (m, 3H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,10 (d, J =6,6 Hz, 3H, 12-CH₃), 0,93 (d, J =6,0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ = 173,6 (CO), 173,2 (CO), 172,9 (CO), 158,2, 141,8, 136,2, 127,9, 116,6, 111,7, 76,2 (C-10b), 59,8, 55,4, 52,5, 51,9, 51,1, 47,5, 41,5, 39,9, 38,8, 34,3, 33,7, 26,7, 25,2, 23,1, 21,9, 18,4 (12-CH₃). **MS** (ES): C₂₆H₃₆N₂O₅. Calc.: 457,2702 [M+H]⁺, Encontrado: 457,2693 [M+H]⁺.

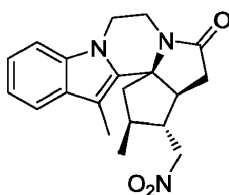


Compuesto **72**. El compuesto **48** (100 mg, 0,29 mmol) se trató con hidrazida benzoica (1,1 eq., 44 mg), trifetilfosfina soportada en polímero (570 mg, 3 eq., Polymer Systems 1,52 mmol/g) y CH₃CN seco (3 ml). A continuación, se añadió Cl₃CCN (60 μ l, 2 eq.) seguido por irradiación en el microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante hplc para dar **72** como un aceite, 12 mg. **HPLC**- (Método A)- t_r =1,75 min. (Método B)- t_r =5,57 min. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ =8,03-8,08 (m, 2H, Ph), 7,45-7,57 (m, 3H, Ph), 6,86 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 3,90 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 1H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H, H-2), 2,46-2,72 (m, 3H), 2,39-2,46 (dd, J =13,2, 7,0 Hz, 1H, H-1b), 1,90-1,99 (t, J =11,4 Hz, 1H, H-1a), 1,22 (d, J =6,5 Hz, 3H, 2-CH₃). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ = 172,2 (CO), 167,2, 165,2, 148,2, 148,1, 133,1, 131,9, 129,2, 128,8, 125,3, 123,7, 111,8, 107,2, 71,3 (C-12b), 56,2, 55,9, 51,4, 51,3, 49,3, 40,3, 36,7, 36,1, 27,0, 18,3 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₆H₂₇N₃O₄. Calc.: 446,2080 [M+H]⁺, Encontrado: 446,2063 [M+H]⁺.



Compuesto **74** – Se añadió **10** (200 mg, 0,56 mmol) a una solución de fenilacetileno (305 μ l, 5 eq.), DMAP (15 mg), dicarbonato de di-*t*-butilo (220 mg, 1 mmol, 1,8 eq.) en CH₃CN seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante la noche, después de lo cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 1-2% en diclorometano para dar **74** como una espuma blanca, 74 mg (30%). **HPLC**- (Método A)- t_r =2,03 min. (Método B)- t_r =6,47 min (100%). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ =7,75-7,81 (m, 2H, Ph), 7,44-7,51 (m, 3H, Ph), 6,84 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H, H-7b), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,08-3,18 (m, 2H, H-7a y H-8b), 2,98-3,05 (m, 1H, H-3a), 2,77-2,81 (m, 1H, H-3), 2,56-2,68 (m, 3H, H-8a, H-2 y H-4b), 2,35-2,42 (m, 2H, H-4a y H-1b), 1,85-1,93 (t, J =12,8 Hz, 1H, H-1a), 1,12 (d, J =6,1 Hz, 3H, 2-CH₃). Las asignaciones son tentativas, basadas en el espectro de COSY. **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ = 172,6 (CO), 170,3, 164,6, 148,1, 133,8, 130,3, 129,0, 127,3, 125,8, 125,4, 111,7, 107,6, 105,0, 98,5, 71,0

(C-12b), 56,3, 55,9, 52,6, 51,6, 50,2, 41,0, 36,5, 36,0, 27,1, 18,0 (2-CH₃). **MS** (ES): C₂₇H₂₈N₂O₄. Calc.: 445,2127 [M+H]⁺, Encontrado: 445,2122 [M+H]⁺.



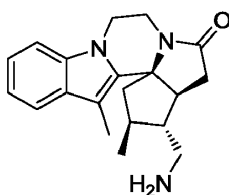
156

Compuesto **156** – Se disolvieron 1-(2-aminoetil)-3-metilindol (preparado según el método de Katritzky, J. Org. Chem., 69, 4938 (2003)), 3,7 g (21,2 mmol) y ácido [1S-(1β,2α,3β)-(+)-3-metil-2-(nitrometil)-5-oxociclopentanoacético, 4,62 g (21,5 mmol) en diclorometano (100 ml) y se trataron con HOBt (2,70 g, 20 mmol) e hidrocloreuro de EDC (3,92 g, 20 mmol) y trietilamina (5.6 ml, 40 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con agua, HCl ac. al 10%, solución ac. saturada de bicarbonato sódico y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró sobre gel de sílice bajo vacío. El residuo se purificó en el sistema Combiflash, 220 g de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo.

¹H RMN (CDCl₃): 7,19 (d, J=7,9, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,06 (dd, J=4,6, 11,7, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 2,32 (dd, J=17,6, 9,4, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,66-1,83 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,05-1,11 (m, 1H), 0,34 (d, J=5,8, 3H), 0,00-0,09 (m, 1H). **¹³C RMN (CDCl₃):** 174,1, 136,5, 128,6, 125,2, 122,0, 119,3, 119,0, 111,2, 109,1, 98,9, 77,6, 52,1, 50,1, 45,5, 42,8, 41,5, 36,3, 35,2, 16,3, 9,51. La falta de un carbonilo cetónico indica que el compuesto existe como un hemiacetal cíclico.

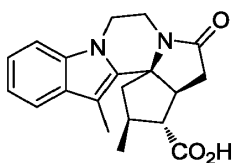
La amida intermedia se disolvió en tolueno seco (100 ml), se trató con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,40 g) y se calentó a reflujo (baño a 135°C) con un separador de Dean Stark durante 17,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y a continuación se lavó con solución ac. saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró sobre gel de sílice bajo vacío. El residuo se purificó en el sistema Combiflash, 220 g de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo para dar **156** como un sólido blanco velloso, 1,90 g.

¹H RMN (CDCl₃): 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,54-4,69 (AB de ABX, CH₂NO₂, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 3,95-4,14 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,22-3,34 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 1H), 1,92-2,03 (M, 1H), 1,24-1,29 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,4, 3H). **¹³C RMN (CDCl₃):** 172,91, 135,6, 133,6, 128,9, 122,0, 119,8, 118,4, 108,6, 104,3, 77,5, 69,4, 52,4, 49,5, 45,7, 40,3, 38,1, 35,7, 35,3, 18,0, 9,8. **HRMS (electropulverización):** C₂₀H₂₃N₃O₃ requiere [M+H]⁺= 354,1818. Encontrado: 354,1829.



157

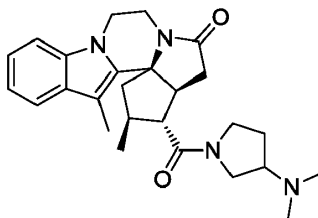
Compuesto **157**: Se disolvió **156** (1,60 g) en metanol (60 ml) y se trató con paladio al 10% sobre carbono (3,30 g) y formiato amónico (2,20 g). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta t. a., la mezcla se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y a continuación se lavó una vez con agua y dos veces con solución ac. saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo vacío para dar **76** como una espuma blanca, 1,89 g. **¹H RMN (CDCl₃):** 7,51 (d, J=7,5, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 1H), 4,46 (dd, J=13,2, 5,0, 1H), 3,92-4,14 (m, 3H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,93-3,10 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,24-1,30 (m, 1H), 1,26 (d, J=5,8, 3H). **¹³C RMN (CDCl₃):** 173,8, 135,3, 134,8, 128,8, 121,6, 119,6, 118,3, 108,5, 104,1, 69,8, 56,7, 50,3, 45,5, 42,8, 40,6, 37,2, 37,0, 35,4, 18,8, 10,1. **ESMS:** [M+H]⁺=324. C₂₀H₂₅N₃O=323.



158

Compuesto **158**: Se disolvió **156** (3,04 g, 8,6 mmol) en DMF (25 ml) y se trató con nitrito sódico (3,56 g, 6 eq.) y ácido acético (10,3 g, 20 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 17 horas. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua y se basificó cuidadosamente con bicarbonato sódico sólido. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con éter (descartado). La capa acuosa fría se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo a fondo con una mezcla de acetato de etilo y metanol. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo vacío. A continuación, el producto oleoso se cristalizó en diclorometano/hexanos para dar **158** como una espuma naranja, 1,74 g.

¹H RMN (CDCl₃): 7,54 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 4,50 (dd, J=13,2, 5,0, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,52-2,72 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,48 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,5, 3H). **¹³C RMN (CDCl₃)**: 178,0, 173,7, 135,4, 133,4, 128,8, 122,0, 119,8, 118,5, 108,6, 104,8, 70,3, 59,1, 50,0, 46,0, 42,8, 40,6, 38,9, 36,3, 18,7, 10,0. **ESMS**: [M+H]⁺=339. C₂₀H₂₂N₂O₃=338.



159

Compuesto **159**: Una solución de **158** (80 mg, 0,24 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano. Se añadieron a esto 1,1 equivalentes de 3-dimetilaminopirrolidina racémica, trietilamina (110 µl, 3,3 eq.) y 1 ml de una solución de hidrocloreuro de EDC (50 mg, 0,25 mmol) y HOBt (34 mg, 0,25 mmol). La reacción se removió a t. a. durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y a continuación se concentró bajo vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H RMN (CDCl₃): 7,52 (d, J=7,6, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,46 (dd, J=13,5, 4,9, 1H), 3,79-4,09 (m, 4H), 3,39-3,58 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (s ancho, 3H), 2,46 (s ancho, 3H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,7, 3H). **ESMS**: [M+H]⁺=437. C₂₅H₃₇N₄O₂=436.

Ensayos Biológicos

En realizaciones divulgadas particulares, se puede usar un ensayo de HTRF de cAMP para probar la actividad del compuesto divulgado en la presente. El ensayo divulgado se puede usar para medir la activación de TGR5 y por lo tanto se puede usar para determinar la capacidad de realizaciones del compuesto divulgado para tratar y/o prevenir una o más de las enfermedades/trastornos divulgados en la presente. Métodos para efectuar el ensayo se proporcionan posteriormente.

Reactivos: Los siguientes reactivos se pueden usar para efectuar el ensayo de HTRF de cAMP.

- Línea celular HEK293 TGR5 (Poole y cols. Neurogastroenterol Motil. Julio 2010; 22(7): 814-e228)
- Estuche LANCE Ultra cAMP (Nº Cat TRF0263, PerkinElmer)
- Cell Dissociation Solution (Nº Cat C5789, Sigma)
- IBMX (Nº Cat 15879, Sigma)

- OptiPlate-384, microplaca de 384 pocillos opaca blanca (Nº Cat 6007290, PerkinElmer)
- Lector de placas para microplacas multimodal SpectraMax® PARADIGM™ (Molecular Devices)

Controles Positivos: En realizaciones divulgadas particulares, se puede usar un control positivo a fin de determinar la actividad relativa del compuesto divulgado.

- 5
- TLCA (Nº Cat L6250, Sigma)
 - Forskolina (Nº Cat F3917, Sigma)

Crecimiento Celular: Las células se hacen crecer usando el siguiente método.

- Las células se hacen crecer en FBS al 10% en DMEM con 100 ug/ml de higromicina para la selección del vector de cAMP.
- 10
- Divídanse las células cada dos días con tripsina en T175 con una densidad de siembra de 4x10⁶ en 15 ml.

- Ensayo de HTRF:** Cuando las células son 80% confluentes, se lavan con PBS y se incuban con 3 ml de Cell Dissociation Solution durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las células se pipeteen para dar una suspensión unicelular y a continuación se neutralizan con medio de crecimiento. A continuación, las células se centrifugan a 1k rpm durante 10 minutos y se lavan en PBS. La etapa de centrifugación se repite y las células se resuspenden en tampón de estimulación (DMEM con BSA al 0,1% e IBMX 0,1mM IBMX) que contiene 4x Ulight-anti-cAMP a una densidad de 500 células/ul. Se añaden aproximadamente 10 ul de células a cada pocillo de la placa de 384 pocillos, y se añaden aproximadamente 10 ul del compuesto particular a cada pocillo de la placa de 384 pocillos y se incuban durante 20 minutos en una incubadora. La reacción se termina al añadir 20 ul de 2x Eu-cAMP en tampón de detección. A continuación, la placa con pocillos se incuba durante 20 minutos o durante la noche. A continuación, se lee la señal de HTRF en SpectraMax Paradigm.
- 15
- 20

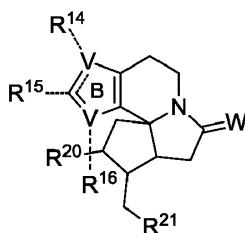
Dilución del compuesto: Las realizaciones divulgadas del compuesto se pueden diluir según el siguiente protocolo de dilución.

- 2 ul de compuesto 10 mM se disuelven en 8 ul de DMSO (dilución 1:5)
- 25
- Se lleva a cabo una dilución en serie 1:3 de 4 ul del compuesto en 8 ul de DMSO
 - A continuación, los compuestos se diluyen 1:100 en tampón de estimulación (DMEM con BSA al 0,1% e IBMX 0,1 mM) y se añaden 10 ul a la reacción dando una concentración final de 10 uM.

- 30
- En vista de las muchas posibles realizaciones a las que se pueden aplicar los principios de la invención divulgada, se debe identificar que las realizaciones ilustradas solo son ejemplos preferidos de la invención y no se debe considerar que limiten el alcance de la invención. Por el contrario, el alcance de la invención está definido por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula



en la que

una línea discontinua ("---") se usa para ilustrar que un enlace puede estar presente opcionalmente;

R^{14} y R^{15} junto con el átomo al que está ligado cada uno forman un anillo aromático de seis miembros;

R^{16} se selecciona de alifático, halógeno, heteroalifático o hidrógeno;

R^{20} se selecciona de alifático, halógeno o hidrógeno;

R^{21} se selecciona de alifático, halógeno, hidrógeno, nitro o NH_2 ;

W es oxígeno;

el V que soporta R^{14} es carbono y el V restante se selecciona de oxígeno, azufre o nitrógeno

en donde cuando R^{21} es NH_2 , R^{20} es metilo o hidrógeno.

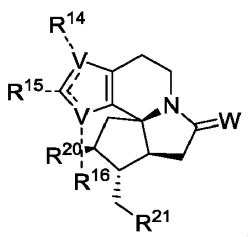
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{20} es metilo o hidrógeno y R^{21} es nitro o NH_2 .

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que:

(a) R^{16} es sulfonilo;

(b) R^{21} es nitro;

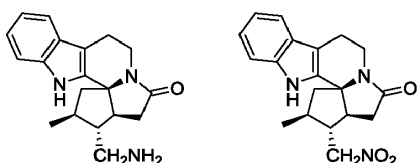
(c) the compuesto tiene una estereoquímica definida de



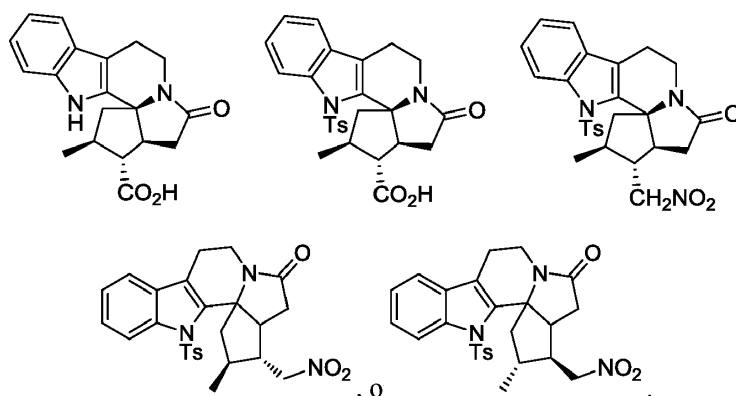
(d) cualquiera de sus combinaciones.

4. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R^{20} es metilo.

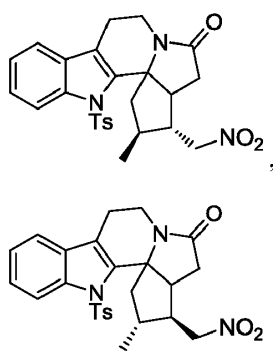
5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de



6. Un compuesto que tiene la estructura:

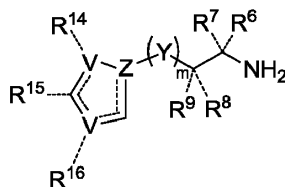


5 7. El compuesto según la reivindicación 6, que tiene la estructura

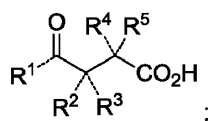


o

10 8. Un método para elaborar un alcaloide policíclico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:
proporcionar un compuesto de amina aromática que tiene una fórmula



15 y un producto intermedio de ácido carboxílico que tiene una fórmula



20 en donde, con referencia a la amina aromática y el ácido carboxílico,
R¹ está unido a R², para formar un alifático cíclico de cinco miembros,

25 R³ es hidrógeno,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno,

30 R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo al que está ligado cada uno forman un anillo aromático de seis miembros;

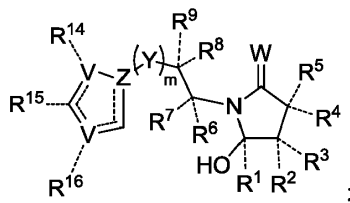
R¹⁶ se selecciona de alifático, tosilo, halógeno, heteroalifático o hidrógeno;

el V que soporta R¹⁴ es carbono y el V restante se selecciona de oxígeno, azufre o nitrógeno,

35 Z es un átomo de carbono sp², y

m es cero; y

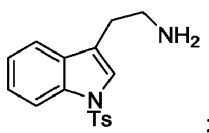
exponer el compuesto de amina aromática y el compuesto de ácido carboxílico a condiciones de reacción suficientes para formar un producto intermedio de hemiaminal tiene una fórmula



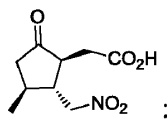
exponer el producto intermedio de hemiaminal a un ácido para formar un alcaloide policíclico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

9. El método según la reivindicación 8, en el que:

(a) el compuesto de amina aromática se selecciona de



(b) el compuesto de ácido carboxílico es



(c) las condiciones suficientes para formar el producto intermedio de hemiaminal comprenden uno o más reactivos activadores, una base y un disolvente; o

(d) cualquiera de sus combinaciones.

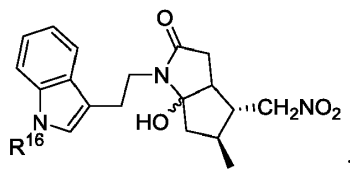
10. El método según la reivindicación 9, en el que

(a) el uno o más reactivos activadores son *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, o cualquiera de sus combinaciones;

(b) la base se selecciona de trietilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y diisopropiletilamina;

(c) el disolvente es diclorometano;

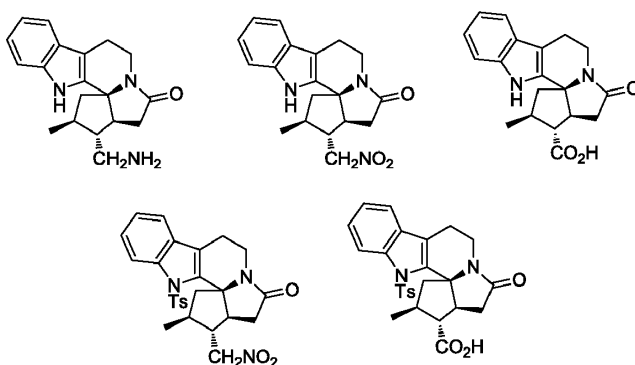
(d) el producto intermedio de hemiaminal es



(e) el ácido es ácido *para*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido canforsulfónico; o

(f) cualquiera de sus combinaciones.

11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el alcaloide policíclico se selecciona de



- 5 12. Una composición farmacéutica, que comprende:
- el alcaloide policíclico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- 10 un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en un método para tratar y/o prevenir la hipotensión; un trastorno del sistema nervioso central; la movilidad intestinal; o una enfermedad/un trastorno asociado con receptores TGR5, receptores de ácidos biliares o receptores acoplados a proteína G seleccionado de
- 15 colelitiasis, xantomatosis cerebrotendinosa, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática grasa no alcohólica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de colon, enfermedades metabólicas, deficiencia de 3b-hidroxiesteroide oxidorreductasa, o sus combinaciones.
- 20 14. El compuesto para el uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o el trastorno asociado con la movilidad intestinal es diverticulosis, megacolon, pseudoobstrucción intestinal, estreñimiento, dispepsia, gastroparesia, síndrome del intestino irritable, o sus combinaciones.
- 25 15. El compuesto para el uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o el trastorno asociado con la movilidad intestinal es divertículos del intestino delgado, divertículos colónicos, diverticulitis, enfermedad diverticular dolorosa sin diverticulitis, hemorragia diverticular, megacolon agangliónico, megacolon idiopático crónico, megacolon adquirido, pseudoobstrucción secundaria crónica o intermitente, pseudoobstrucción intestinal idiopática, pseudoobstrucción intestinal aguda, y sus combinaciones.

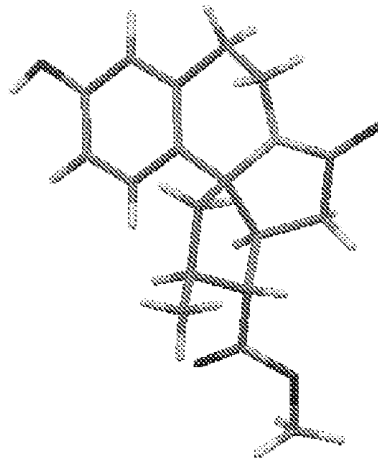


FIG. 1