(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 329 553**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/16 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
C07D 513/16 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **01994318 .2**
(96) Fecha de presentación : **19.12.2001**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1399445**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

(54) Título: **Pirroloquinolinas y piridoquinolinas sustituidas como agonistas y antagonistas de serotonina.**

(30) Prioridad: **20.12.2000 US 256745 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2009

(73) Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Fevig, John, M.;**
Mitchell, Ian, S.;
Lee, Taekyu;
Chen, Wenting y
Cacciola, Joseph

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

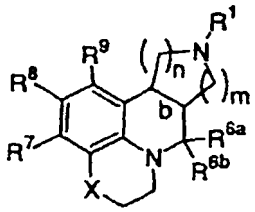
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Pirroloquinolinas y piridoquinolinas sustituidas como agonistas y antagonistas de serotonina.

La presente invención se refiere a ciertos compuestos novedosos representados por la Fórmula estructural (I)



(I)

o a formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1, R^{6a}, R^{6b}, R^7, R^8, R^9, x, b, m y n se describen en este documento. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos nuevos compuestos como ingredientes activos y el uso de los nuevos compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos. Los compuestos de esta invención son agonistas y antagonistas de serotonina y son útiles en el control o prevención de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migrañas, afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal.

Existe una correlación sustancial para la relación entre la modulación del receptor 5-HT2 y una diversidad de enfermedades y terapias. Hasta la fecha, se han identificado tres subtipos de la clase del receptor 5-HT2, 5-HT2A, 5-HT2B y 5-HT2C. Antes de principios de los años 1990, los receptores 5-HT2C y 5-HT2A se denominaban 5-HT1C y 5-HT2, respectivamente.

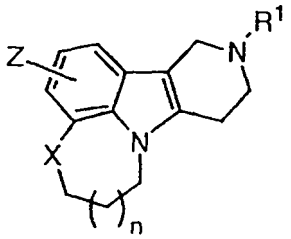
El agonismo o antagonismo de los receptores 5-HT2, de forma selectiva o no selectiva, se ha asociado con el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (SNC). Se ha demostrado que los ligandos que poseen afinidad para los receptores 5-HT2 tienen numerosos efectos fisiológicos y conductuales (Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181, 1990). En los últimos años se ha documentado bien la contribución de la actividad serotonérgica al modo de acción de fármacos antidepresivos. Los compuestos que aumentan el tono basal global de serotonina en el SNC se han desarrollado bien como antidepresivos. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI) funcionan aumentando la cantidad de serotonina presente en la sinapsis nerviosa. Sin embargo, estos tratamientos avanzados no carecen de efectos secundarios y sufren de un inicio de acción retardado (Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54(suppl), 3, 1993). Debido al mecanismo de acción de los SSRI, ejercen la actividad de varios subtipos de receptores de serotonina. Esta modulación no específica de la familia de receptores de serotonina muy probablemente juega un papel significativo en el perfil de efectos secundarios. Además, estos compuestos normalmente tienen una gran afinidad por varios de los receptores de serotonina así como por una multitud de otros neurotransmisores de monoamina y receptores de daño. La eliminación de parte de la reactividad cruzada de los receptores permitiría la investigación y posible desarrollo de ligandos terapéuticos potentes con un perfil de efectos secundarios mejorado.

Existe una gran evidencia que sostiene la regla de ligandos selectivos del receptor 5-HT2 en varias terapias de enfermedad. La modulación de los receptores 5-HT2 se ha asociado con el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis (Ugedo, L., y col., Psychopharmacology, 98, 45, 1989). El estado de ánimo, el comportamiento y las alucinaciones pueden verse afectadas por los receptores 5-HT2 en el sistema límbico y en la corteza cerebral. La modulación del receptor 5-HT2 en el hipotálamo puede ejercer influencia en el apetito, la termorregulación, el sueño, la conducta sexual, la actividad motriz y la función neuroendocrina (Hartig, P., y col., Annals Nueva York Academy of Science, 149, 159). También existen pruebas que indican que los receptores 5-HT2 median en la hipoactividad, afectan a la alimentación en ratas y median en las erecciones del pene (Pyschopharmacology, 101, 57, 1990).

Los compuestos que muestran selectividad para el receptor 5-HT2B son útiles en el tratamiento de afecciones tales como taquigastria, hipermovilidad asociada con trastorno de intestino irritable, estreñimiento, dispepsia y otras afecciones mediadas periféricamente.

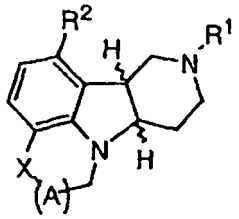
Los antagonistas de 5-HT2A han demostrado ser eficaces en el tratamiento de esquizofrenia, ansiedad, depresión y migrañas (Koek, W., Neuroscience and Behavioral reviews, 16, 95, 1996). Además de los efectos antipsicóticos beneficiosos, los neurolépticos clásicos son responsables con frecuencia de suscitar efectos secundarios extrapiramidales agudos y alteraciones neuroendocrinas. Generalmente, estos compuestos poseen una afinidad significativa para el receptor de dopamina D2 (así como otra afinidad para el receptor de daño) que está asociada con frecuencia con síntomas extrapiramidales y discinesia tardía, reduciendo de esta manera su eficacia como tratamientos de primera línea en esquizofrenia y trastornos relacionados. Los compuestos con un perfil de selectividad más favorable representarían una posible mejora para el tratamiento de trastornos del SNC.

Las Patentes de Estados Unidos Nº 3.914.421; 4.013.652; 4.115.577; 4.183.936; y 4.238.607 describen piridopirrolobenzoheterociclos de fórmula:



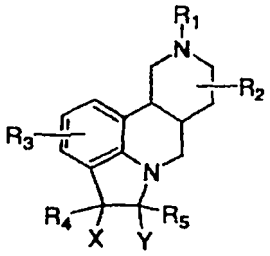
en la que X es O, S, S(=O) o SO_2; n es 0 ó 1; R^1 son varios sustituyentes de carbono, y Z es un monosustituyente de H, metilo o cloro.

La Patente de Estados Unidos Nº 4.219.550 describe piridopirrolobenzoheterociclos de fórmula:



en la que X es O o S; R^1 es alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; R^2 es H, CH_3, OCH_3, Cl, Br, F o CF_3; y (A) es $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH_2CH_2-$.

La Solicitud de Patente Europea EP 473,550 A1 describe indolonaftiridinas de fórmula:



en la que X e Y son H o un anillo simple, R^1, es H, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aralquilo o un carbamoilalquilo mono o disustituido; y R^3, R^4, y R^5 son H, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o trifluorometilo.

Ninguna de las referencias anteriores sugiere o describe los compuestos de la presente invención.

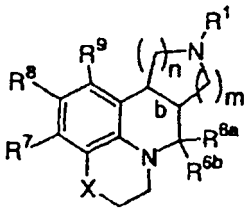
Sigue existiendo la necesidad de descubrir nuevos compuestos útiles como agonistas y antagonistas de serotonina que sean útiles en el control o prevención de trastornos del sistema nervioso central. Así, la presente invención describe nuevos compuestos que son de bajo peso molecular, útiles como agonistas y antagonistas de serotonina, y proporcionan una buena potencia *in vitro*.

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que son útiles como agonistas o antagonistas de receptores 5-HT2, más específicamente los receptores 5-HT2A y 5-HT2C, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para tratar trastornos del sistema nervioso central incluyendo obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño y sexuales, migrañas y otras afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la movilidad del tracto gastrointestinal que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Más específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la obesidad, ansiedad, depresión o esquizofrenia.

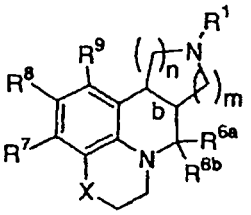
Estos y otros objetos, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por parte de los inventores de que los compuestos de Fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 R^{6a}, R^{6b}, R^7, R^8, R^9, X, b, m y n se definen a continuación, son agonistas o antagonistas útiles de los receptores 5-HT2.

Por lo tanto, en una primera realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

b es un enlace sencillo, donde los hidrógenos puente son cis o trans;

X es $-CH_2-$, R^1 se selecciona entre H, alquilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -(alquil C_{1-3})cicloalquilo C_{3-6}, -(alquenil C_{2-3})cicloalquilo C_{3-6} y -(alquinil C_{2-3})cicloalquilo C_{3-6},

R^{6a} es H o alquilo C_{1-4};

R^{6b} es H; como alternativa, R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar =O o =S;

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y (haloalquil C_{1-4})oxi;

R^8 se selecciona entre H; fenilo sustituido con O-S R^{33}; y $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12}. en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{12a}, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-1 R^{12a}, alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-1 R^{12a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^{33}, arilo sustituido con 0-5 R^{33}; resto carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{33} y sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituido con 0-3 R^{31};

R^{12a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre fenilo sustituido con 0-5 R^{33}; resto carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{33} y sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituido con 0-3 R^{31};

R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4};

como alternativa, R^{12} y R^{13}, cuando se unen a N, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S, donde dicho sistema de anillos heterocíclicos bicíclico está insaturado o parcialmente saturado, donde dicho sistema de anillos heterocíclicos bicíclico está sustituido con 0-3 R^{16};

R^{16}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, (haloalquil C_{1-3})-oxi-, (alquiloxi C_{1-3})-, y =O;

R^{31}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, alquilo C_{1-4} y =O;

R^{33}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, $SO_{2R}{}^{45}$, $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, =O, fenilo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-4}, (haloalquil C_{1-4})-oxi-, (alquiloxi C_{1-4})-, (alquiltio C_{1-4})-, (alquil C_{1-4})-C(=O)-, (alquil C_{1-4})-C(=O)NH-, (alquil C_{1-4})-OC(=O)-, (alquil C_{1-4})-C(=O)O-, (cicloalquil C_{3-6})-oxi-, (cicloalquilmetil C_{3-6})-oxi-; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)$- o (alquil C_{1-4})CO_2-; y

alquenilo C_{2-6} sustituido con OH, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)$-, o (alquil C_{1-4})CO_2-;

R^{45} es alquilo C_{1-4};

R^{46}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R^{47}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, -C(=O)NH(alquilo C_{1-4}), $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), -C(=O)O(alquilo C_{1-4}), -C(=O)(C_{1-4} alquilo) y -C(=O)H;

n es 1 ó 2;

m es 1 ó 2; y

n más m es 2, 3 ó 4;

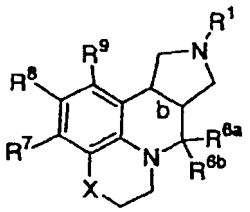
[2] En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I) en la que:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 2-etilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilpentilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

[3] En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I) en la que:

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NO_2$ y OH.

[4] En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I-a):



(I-a)

en la que:

b es un enlace sencillo donde los hidrógenos puente son cis o trans;

X es $-CH_2-$,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, *trans*-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-butenilo, *trans*-2-pentenilo, cis-2-pentenilo, 4-pentenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$ y $-CH_2-C\equiv CH$; y

R^{6a} es H;

R^{6b} es H;

como alternativa, R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar =O;

R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, nitro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi,

R^8 se selecciona entre hidrógeno, fenilo;

2-Cl-fenilo; 2-F-fenilo; 2-Br-fenilo; 2-CN-fenilo;

2-Me-fenilo; 2-CF_3-fenilo; 2-MeO-fenilo; 2-CF_3O-fenilo;

2-NO_2-fenilo; 2-MeS-fenilo; 2-CHO-fenilo; 2-$HOCH_2$-fenilo;

3-Cl-fenilo; 3-F-fenilo; 3-Br-fenilo; 3-CN-fenilo;

3-Me-fenilo; 3-Et-fenilo; 3-n-Pr-fenilo; 3-isoPr-fenilo;

3-n-Bu-fenilo; 3-CF_3-fenilo; 3-MeO-fenilo; 3-MeS-fenilo;

3-isopropoxifenilo; 3-CF_3O-fenilo; 3-NO_2-fenilo;

3-CHO-fenilo; 3-$HOCH_2$-fenilo; 3-$MeOCH_2$-fenilo;

3-Me_2NCH_2-fenilo;

4-Cl-fenilo; 4-F-fenilo; 4-Br-fenilo; 4-CN-fenilo;

4-Me-fenilo; 4-Et-fenilo; 4-n-Pr-fenilo;

4-iso-Pr-fenilo; 4-n-Bu-fenilo; 4-CF_3-fenilo;

4-MeO-fenilo; 4-isopropoxifenilo; 4-CF_3O-fenilo;

4-MeS-fenilo;

4-acetilfenilo; 3-acetamidofenilo; 4-piridilo;

2-furanilo; 2-tiofenilo; 2-naftilo; 1-pirrolidinilo,

2,3-diCl-fenilo; 2,3-diF-fenilo; 2,3-diMe-fenilo;
2,3-diCF_3-fenilo; 2,3-diMeO-fenilo; 2,3-diCF_3O-fenilo;
2,4-diCl-fenilo; 2,4-diF-fenilo; 2,4-diMe-fenilo;
2,4-diCF_3-fenilo; 2,4-diMeO-fenilo; 2,4-diCF_3O-fenilo;
2,5-diCl-fenilo; 2,5-diF-fenilo; 2,5-diMe-fenilo;
2,5-diCF_3-fenilo; 2,5-diMeO-fenilo; 2,5-diCF_3O-fenilo;
2,6-diCl-fenilo; 2,6-diF-fenilo; 2,6-diMe-fenilo;
2,6-diCF_3-fenilo; 2,6-diMeO-fenilo; 2,6-diCF_3O-fenilo;
3,4-diCl-fenilo; 3,4-diF-fenilo; 3,4-diMe-fenilo;
3,4-diCF_3-fenilo; 3,4-diMeO-fenilo; 3,4-diCF_3O-fenilo;
2,4,6-triCl-fenilo; 2,4,6-triF-fenilo;
2,4,6-triMe-fenilo; 2,4,6-triCF_3-fenilo;
2,4,6-triMeO-fenilo; 2,4,6-triCF_3O-fenilo;
2,4,5-triMe-fenilo; 2,3,4-triF-fenilo;
2-Me-4-MeO-5-F-fenilo; 2,6-diCl-4-MeO-fenilo;
2,4-diMeO-6-F-fenilo; 2,6-diF-4-Cl-fenilo;
2,3,4,6-tetraF-fenilo; 2,3,4,5,6-pentaF-fenilo;
2-Cl-4-F-fenilo; 2-Cl-6-F-fenilo; 2-Cl-3-Me-fenilo;
2-Cl-4-MeO-fenilo; 2-Cl-4-EtO-fenilo;
2-Cl-4-iPrO-fenilo; 2-Cl-4-CF_3-fenilo;
2-Cl-4-CF_3O-fenilo; 2-Cl-4-(CHF_2)O-fenilo;
2-F-3-Cl-fenilo; 2-F-4-MeO-fenilo; 2-F-5-Me-fenilo;
2-Me-3-Cl-fenilo; 2-Me-3-CN-fenilo; 2-Me-4-Cl-fenilo;
2-Me-4-F-fenilo; 2-Me-4-CN-fenilo; 2-Me-4-MeO-fenilo;
2-Me-4-EtO-fenilo; 2-Me-4-MeS-fenilo;
2-Me-4-H_2NCO-fenilo; 2-Me-4-MeOC(=O)-fenilo;
2-Me-4-CH_3C(=O)-fenilo; 2-Me-5-F-fenilo;
2-Et-4-MeO-fenilo; 2-MeO-5-F-fenilo;
2-MeO-4-isopropil-fenilo; 2-CF_3-4-Cl-fenilo;
2-CF_3-4-F-fenilo; 2-CF_3-4-MeO-fenilo;
2-CF_3-4-EtO-fenilo; 2-CF_3-4-iPrO-fenilo;
2-CF_3-4-CN-fenilo; 2-CF_3-6-F-fenilo;
2-CHO-4-MeO-fenilo; 2-MeOC(=O)-3-MeO-fenilo;
2-CH_3CH(OH)-4-MeO-fenilo; 2-CH_3CH(OH)-4-F-fenilo;
2-CH_3CH(OH)-4-Cl-fenilo; 2-CH_3CH(OH)-4-Me-fenilo;
2-CH_3CH(OMe)-4-MeO-fenilo; 2-CH_3C(=O)-4-MeO-fenilo;

2-$CH_3C(=O)$-4-F-fenilo; 2-$CH_3C(=O)$-4-Cl-fenilo;

2-$CH_3C(=O)$-4-Me-fenilo; 2-$H_2C(OH)$-4-MeO-fenilo;

2-$H_2C(OMe)$-4-MeO-fenilo; 2-$H_3CCH_2CH(OH)$-4-MeO-fenilo;

2-$H_3CCH_2C(=O)$-4-MeO-fenilo; 2-$CH_3CO_2CH_2CH_2$-4-MeO-fenilo;

(Z)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-fenilo;

(E)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-fenilo;

(Z)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-fenilo;

(E)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-fenilo;

2-$CH_3OCH_2CH_2$-4-MeO-fenilo;

3-CN-4-F-fenilo; 3-H_2NCO-4-F-fenilo;

tetrahidroquinolin-1-ilo;

tetrahidroindolin-1-ilo;

tetrahidroisoindolin-1-ilo;

fenil-NH-; pirid-3-il-NH-;

(4-Me-pirid-3-il)-NH-; (4-Cl-pirid-3-il)-NH-;

(1-naftil)-NH-; (2-naftil)-NH-;

(2-Me-naft-1-il)-NH-; (4-Me-naft-1-il)-NH-;

(3-quinolinil)-NH-;

(2-[1,1'-bifenil])-NH-; (3-[1,1'-bifenil])-NH-;

(4-[1,1'-bifenil])-NH-; (2-F-fenil)-NH-;

(2-Cl-fenil)-NH-; (2-CF_3-fenil)-NH-;

(2-CH_3-fenil)-NH-; (2-OMe-fenil)-NH-;

(2-CN-fenil)-NH-; (2-OCF_3-fenil)-NH-;

(2-SMe-fenil)-NH-; (3-F-fenil)-NH-;

(3-Cl-fenil)-NH-; (3-CF_3-fenil)-NH-;

(3-CH_3-fenil)-NH-; (3-OMe-fenil)-NH-;

(3-CN-fenil)-NH-; (3-OCF_3-fenil)-NH-;

(3-SMe-fenil)-NH-; (4-F-fenil)-NH-;

(4-Cl-fenil)-NH-; (4-CF_3-fenil)-NH-; (4-CH_3-fenil)-NH-; (4-OMe-fenil)-NH-; (4-CN-fenil)-NH-; (4-OCF_3-fenil)-NH-; (4-SMe-fenil)-NH-; (2,3-diCl-fenil)-NH-; (2,4-diCl-fenil)-NH-; (2,5-diCl-fenil)-NH-; (2,6-diCl-fenil)-NH-; (3,4-diCl-fenil)-NH-; (3,5-diCl-fenil)-NH-; (2,3-diF-fenil)-NH-; (2,4-diF-fenil)-NH-; (2,5-diF-fenil)-NH-; (2,6-diF-fenil)-NH-; (3,4-diF-fenil)-NH-; (3,5-diF-fenil)-NH-; (2,3-diCH_3-fenil)-NH-; (2,4-diCH_3-fenil)-NH-; (2,5-diCH_3-fenil)-NH-; (2,6-diCH_3-fenil)-NH-; (3,4-diCH_3-fenil)-NH-; (3,5-diCH_3-fenil)-NH-; (2,3-diCF_3-fenil)-NH-; (2,4-diCF_3-fenil)-NH-; (2,5-diCF_3-fenil)-NH-; (2,6-diCF_3-fenil)-NH-; (3,4-diCF_3-fenil)-NH-; (3,5-diCF_3-fenil)-NH-; (2,3-diOMe-fenil)-NH-; (2,4-di-OMe-fenil)-NH-; (2,5-diOMe-fenil)-NH-; (2,6-diOMe-fenil)-NH-; (3,4-diOMe-fenil)-NH-; (3,5-diOMe-fenil)-NH-; (2-F-3-Cl-fenil)-NH-; (2-F-4-Cl-fenil)-NH-; (2-F-5-Cl-fenil)-NH-; (2-F-6-Cl-fenil)-NH-; (2-F-3-CH_3-fenil)-NH-; (2-F-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-F-5-CH_3-fenil)-NH-; (2-F-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-F-3-CF_3-fenil)-NH-; (2-F-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-F-5-CF_3-fenil)-NH-; (2-F-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-F-3-OMe-fenil)-NH-; (2-F-4-OMe-fenil)-NH-; (2-F-5-OMe-fenil)-NH-; (2-F-6-OMe-fenil)-NH-; (2-Cl-3-F-fenil)-NH-; (2-Cl-4-F-fenil)-NH-; (2-Cl-5-F-fenil)-NH-; (2-Cl-6-F-fenil)-NH-; (2-Cl-3-CH_3-fenil)-NH-; (2-Cl-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-Cl-5-CH_3-fenil)-NH-; (2-Cl-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-Cl-3-CF_3-fenil)-NH-; (2-Cl-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-Cl-5-CF_3-fenil)-NH-; (2-Cl-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-Cl-3-OMe-fenil)-NH-; (2-Cl-4-OMe-fenil)-NH-; (2-Cl-5-OMe-fenil)-NH-; (2-Cl-6-OMe-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-F-fenil)-NH-; (2-CH_3-4-F-fenil)-

NH-; (2-CH_3-5-F-fenil)-NH-; (2-CH_3-6-F-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-Cl-fenil)-NH-; (2-CH_3-4-Cl-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-Cl-fenil)-NH-;

(2-CH_3-6-Cl-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-CF_3-fenil)-NH-;

(2-CH_3-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)-NH-;

(2-CH_3-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-OMe-fenil)-NH-;

(2-CH_3-4-OMe-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-OMe-fenil)-NH-;

(2-CH_3-6-OMe-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-F-fenil)-NH-;

(2-CF_3-4-F-fenil)-NH-; (2-CF_3-5-F-fenil)-NH-;

(2-CF_3-6-F-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-Cl-fenil)-NH-;

(2-CF_3-4-Cl-fenil)-NH-; (2-CF_3-5-Cl-fenil)-NH-;

(2-CF_3-6-Cl-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-CH_3-fenil)-NH-;

(2-CF_3-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)-NH-;

(2-CF_3-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-OMe-fenil)-NH-;

(2-CF_3-4-OMe-fenil)-NH-; (2-CF_3-5-OMe-fenil)-NH-;

(2-CF_3-6-OMe-fenil)-NH-; (2-OMe-3-F-fenil)-NH-;

(2-OMe-4-F-fenil)-NH-; (2-OMe-5-F-fenil)-NH-;

(2-OMe-6-F-fenil)-NH-; (2-OMe-3-Cl-fenil)-NH-;

(2-OMe-4-Cl-fenil)-NH-; (2-OMe-5-Cl-fenil)-NH-;

(2-OMe-6-Cl-fenil)-NH-; (2-OMe-4-CN-fenil)-NH-;

(2-OMe-4-CHO-fenil)-NH-; (2-OMe-3-CH_3-fenil)-NH-;

(2-OMe-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-OMe-5-CH_3-fenil)-NH-;

(2-OMe-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-OMe-3-CF_3-fenil)-NH-;

(2-OMe-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-OMe-5-CF_3-fenil)-NH-;

(2-OMe-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-acetil-4-Cl-fenil)-NH-;

(2-acetil-4-Me-fenil)-NH-; (2-acetil-4-MeO-fenil)-NH-(2-CH_3CH(OH)-4-Cl-fenil)-NH-;

(2-CH_3CH(OH)-4-Me-fenil)-NH-;

(2-CH_3CH(OH)-4-MeO-fenil)-NH-;

(3-CF_3-4-Cl-fenil)-NH-; (3-F-4-CHO-fenil)-NH-;

(3-CH_3-4-CN-fenil)-NH-; (3-CH_3-4-MeO-fenil)-NH-;

(3-CH_3-4-Cl-fenil)-NH-; (3-CH_3-4-F-fenil)-NH-;

(3-F-5-CF_3-fenil)-NH-;

(3-CH_3-4-CO_2Me-fenil)NH-; (3-CF_3-4-C(O)CH_3-fenil)NH-;

(3-CHO-4-OMe-fenil)-NH-; (4-F-3-CF_3-fenil)-NH-;

(2,3,5-triCl-fenil)-NH-; (2,4,5-triF-fenil)-NH-;

(2,6-diCl-3-Me-fenil)-NH-; (3,5-diMe-4-MeO-fenil)-NH-(2-F-3-Cl-6-CF_3-fenil)-NH-;

bencil-NH-; (3-quinolinil)CH_2NH-; (2-F-fenil)CH_2NH-;

(2-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-fenil)CH_2NH-;

(2-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CN-fenil)CH_2NH-; (2-OCF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-SMe-fenil)CH_2NH-; (3-F-fenil)CH_2NH-;
(3-Cl-fenil)CH_2NH-; (3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(3-CH_3-fenil)CH_2NH-; (3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(3-CN-fenil)CH_2NH-; (3-OCF_3-fenil)CH_2NH-;
(3-SMe-fenil)CH_2NH-; (4-F-fenil)CH_2NH-;
(4-Cl-fenil)CH_2NH-; (4-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (4-OMe-fenil)CH_2NH-;
(4-CN-fenil)CH_2NH-; (4-OCF_3-fenil)CH_2NH-;
(4-SMe-fenil)CH_2NH-; (2,3-diCl-fenil)CH_2NH-;
(2,4-diCl-fenil)CH_2NH-; (2,5-diCl-fenil)CH_2NH-;
(2,6-diCl-fenil)CH_2NH-; (3,4-diCl-fenil)CH_2NH-;
(3,5-diCl-fenil)CH_2NH-; (2,3-diF-fenil)CH_2NH-;
(2,4-diF-fenil)CH_2NH-; (2,5-diF-fenil)CH_2NH-;
(2,6-diF-fenil)CH_2NH-; (3,4-diF-fenil)CH_2NH-;
(3,5-diF-fenil)CH_2NH-; (2,3-diCH_3-fenil)CH_2NH-;
(2,4-diCH_3-fenil)CH_2NH-; (2,5-diCH_3-fenil)CH_2NH-;
(2,6-diCH_3-fenil)CH_2NH-; (3,4-diCH_3-fenil)CH_2NH-;
(3,5-diCH_3-fenil)CH_2NH-; (2,3-diCF_3-fenil)CH_2NH-;
(2,4-diCF_3-fenil)CH_2NH-; (2,5-diCF_3-fenil)CH_2NH-;
(2,6-diCF_3-fenil)CH_2NH-; (3,4-diCF_3-fenil)CH_2NH-;
(3,5-diCF_3-fenil)CH_2NH-; (2,3-diOMe-fenil)CH_2NH-;
(2,4-diOMe-fenil)CH_2NH-; (2,5-diOMe-fenil)CH_2NH-;
(2,6-diOMe-fenil)CH_2NH-; (3,4-diOMe-fenil)CH_2NH-;
(3,5-diOMe-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-F-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-F-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-F-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-F-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-F-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-F-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-F-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-F-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;

(2-Cl-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-4-CN-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-CHO-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-acetil-4-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-acetil-4-Me-fenil)CH_2NH-; (2-acetil-4-MeO-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3CH(OH)-4-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3CH(OH)-4-Me-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3CH(OH)-4-MeO-fenil)CH_2NH-;
(3-CF_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (3-F-4-CHO-fenil)CH_2NH-;

(3-CH_3-4-CN-fenil)CH_2NH-; (3-CH_3-4-MeO-fenil)CH_2NH-;

(3-CH_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (3-CH_3-4-F-fenil)CH_2NH-;

(4-F-3-CF_3-fenil)CH_2NH-; (3-CH_3-4-CO_2Me-fenil)CH_2NH-;

(3-CF_3-4-C(O)CH_3-fenil)CH_2NH-;

(3-CHO-4-OMe-fenil)CH_2NH-;

(2,3,5-triCl-fenil)CH_2NH-;

(2,4,5-triF-fenil)CH_2NH-;

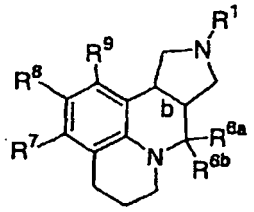
(2,6-diCl-3-Me-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diMe-4-MeO-fenil)CH_2NH-; y

(2-F-3-Cl-6-CF_3-fenil)CH_2NH-;

con la condición de que dos de R^7, R^8 y R^9 se seleccionen independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, nitro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

[5] En otra realización de acuerdo con el punto [4] anterior, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (II):



(II)

en la que:

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo, trifluorometilo y metoxi.

[6] En otra realización de acuerdo con el punto [1] anterior, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I) en la que:

X es -CH_2-,

R^1 es como se ha definido en el punto [1] anterior,

R^{6a} es H o alquilo C_{1-4};

R^{6b} es H; como alternativa, R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar =O o =S;

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, halo, -CF_3, -OCF_3, -OH, -CN, -NO_2, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y (haloalquil C_{1-4})oxi;

R^{31}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, metilo, etilo y propilo;

R^{33}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-5}, haloalquilo C_{1-3}, (haloalquil C_{1-3})-oxi-, (alquiloxi C_{1-3})-, (alquiltio C_{1-3})-, (alquil C_{1-3})-C(=O)- y (alquil C_{1-3})-C(=O)NH-;

n es 1 ó 2;

m es 1 ó 2; y

n más m es 2, 3 ó 4.

[7] En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el punto [1] anterior, en la que:

R^{31}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CF_3, metilo y etilo;

R^{33}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, metilo y etilo;

R^{46}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y C_{1-3} alquilo.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores, son compuestos en los que b es un enlace sencillo donde los hidrógenos puente están en una posición cis; como alternativa,, son compuestos en los que b es un enlace sencillo y los hidrógenos puente están en una posición trans.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores, son compuestos en los que cada uno de R^6 y R^{6a} es H.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores, son compuestos en los que R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, -CF_3, -OCF_3, -OH, -CN, -NO_2, metilo, etilo, vinilo, alilo, metoxi y etoxi; o, como alternativa, R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, -CF_3, -OCF_3, -OH, -CN, -NO_2, metilo y metoxi; o, como alternativa, R^7 y R^9, en cada caso, son H.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores, son compuestos en los que R^8 es fenilo sustituido con 0-5 R^{33}.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores, son compuestos en los que R^8 es -$NR^{12}R^{13}$.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores, son compuestos en los que R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo; como alternativa, R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, 2-propilo, 2-butilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo; o como alternativa, R^1 es hidrógeno, metilo o etilo.

En otro subgénero de las realizaciones anteriores son compuestos en los que m es 1 y n es 1 ó 2; como alternativa, son compuestos en los que m es 1 y n es 1.

En otra realización aún más preferida de la presente invención, son compuestos de Fórmula (I) seleccionados de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3.

En una segunda realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una tercera realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor 5HT2C.

En una realización preferida, el compuesto es un antagonista de 5HT2a.

En otra realización preferida el compuesto es un agonista de 5HT2c.

En una realización más preferida, el trastorno de la presente invención es un trastorno del sistema nervioso central incluyendo obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migrañas, afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la movilidad del tracto gastrointestinal.

En una realización preferida adicional, el trastorno del sistema nervioso central comprende obesidad.

En otra realización adicional preferida, el trastorno del sistema nervioso central comprende esquizofrenia.

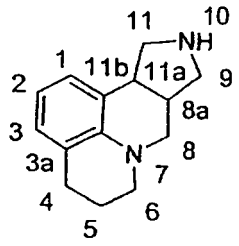
En otra realización adicional preferida, el trastorno del sistema nervioso central comprende depresión.

En otra realización adicional preferida, el trastorno del sistema nervioso central comprende ansiedad.

Definiciones

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activa o racémica. Se sabe bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

La numeración del sistema de anillos tetracíclico presente en los compuestos de Fórmula (I), como se define por la nomenclatura conocida por un especialista en la técnica, se muestra en la Fórmula (I'), cuando k es 1 y n es 1



(I')

El sistema de anillos tetracíclico presente en compuestos de Fórmula (I) aparece en forma de isómeros "cis" o "trans" cuando el enlace carbono-carbono b de la Fórmula (I) es un enlace sencillo. Así, los términos "cis" y "trans", junto con la estructura de anillo tetracíclica, se refieren a la configuración de átomos de hidrógeno sobre los átomos de carbono 8a y 11a en la Fórmula (I'). Cuando los dos hidrógenos están en el mismo lado del plano medio determinado por el resto tetracíclico octahidro, entonces la configuración se designa "cis", y si no, la configuración se designa "trans". Debe entenderse que el ejemplo anterior sólo tiene fines demostrativos y no pretende limitar el alcance del sistema de anillos tetracíclico presente en compuestos de Fórmula (I). Así, se entiende que un especialista en la técnica de la química orgánica puede aplicar el sistema de numeración anterior a otros valores de m y n en el alcance de los compuestos de Fórmula (I) para determinar la numeración apropiada. En los Ejemplos sintéticos que se muestran a continuación se proporcionan adicionalmente otros ejemplos de la numeración del sistema de anillos tetracíclico. Por último, se entiende que el uso de "cis" o "trans" en la identificación del sistema de anillos tetracíclico no pretende interpretar la configuración de ningún otro isómero geométrico cis o trans en la molécula, por ejemplo, cis o trans buteno.

El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que no cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos se reemplazan del átomo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{33}, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^{33}, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R^{33} y R^{33} en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R^{33}. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se muestra un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en este documento, "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " o "alquilo C_{1-6}" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, sec-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo "alquenilo C_{2-6}", y uno o más enlaces carbono-carbono sin sustituir que pueden aparecer en cualquier punto estable al lo largo de la cadena. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo "alquinilo C_{2-6}", y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

"Cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillos saturados, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C_3-C_6" representa grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

"Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi y *s*-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre.

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo; y "contraión" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo -C_vF_w donde v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo.

Como se usa en este documento, "carbociclo" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7 a 13 miembros, estable, que puede estar saturado o parcialmente saturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina).

Como se usa en este documento, el término "heterociclo" o "anillo heterocíclico" o "sistema de anillos heterocíclicos" pretende indicar un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 14 miembros, estable, que está parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente esta condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos pueden estar sustituidos sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. Los heterociclos preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo,

imidazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo. Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, imidazolilo y oxazolidinilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en este documento, el término "sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos" pretende indicar un anillo heterocíclico bicíclico estable de 9 a 10 miembros formado a partir del sustituyente $NR^{12}R^{13}$, que está parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consta de átomos de carbono, un átomo de nitrógeno y 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S. Los heteroátomos adicionales de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico está unido a su grupo colgante mediante el átomo de nitrógeno del grupo $NR^{12}R^{13}$ para que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cunado el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. El término "sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos" pretende ser un subconjunto del término "sistema de anillos heterocíclicos". Son ejemplos preferidos de un sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos de 9 a 10 miembros benzoimidazolilo, benzoimidazolinilo, benzoxazolinilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrodioxobenzotiazolilo, benzoisoxazolinilo, 1*H*-indazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y benzotriazolilo.

Además, una subclase de heterociclos preferidos son heterociclos que funcionan como un isóstero de un sustituyente cíclico pero no heterocíclico tal como -CH_2-C(=O)-fenilo. Los ejemplos preferidos de dichos heterociclos incluyen, pero sin limitación, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, furanilo, imidazolinilo, 1*H*-indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, piperidinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, tiazolilo, tiofenilo y 1,2,3-triazolilo.

Como se usa en este documento, el término "arilo", o un resto aromático, pretende indicar un resto aromático que contiene de seis a diez átomos de carbono, tal como fenilo, piridinilo y naftilo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en este documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto de partida se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para resistir el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Síntesis

En todos los detalles de la invención, se usan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

Reactivos:

MCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
DIBAL	hidruro de diisobutil aluminio
Et_3N	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
LAH	hidruro de litio y aluminio
NBS	N-bromosuccinimida
Red-Al	Hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio
Pd_2dba_3	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
ACE-Cl	cloroformiato de 2-cloroetilo

Disolventes:

THF	tetrahidrofurano
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HOAc	ácido acético
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DME	dimetoxietano
Et_2O	éter dietílico
iPrOH	isopropanol
MEK	metil etil cetona

Otros:

Ar	arilo
Ph	fenilo
Me	metilo
Et	etil
RMN	resonancia magnética nuclear
MHz	megahertzios
BOC	*terc*-butoxicarbonilo
CBZ	benciloxicarbonilo

Bn	bencilo
Bu	butilo
Pr	propilo
cat.	catalítico
ml	mililitros
nM	nanómetros
ppm	partes por millón
mmol	milimoles
mg	miligramos
g	gramos
kg	kilogramos
TLC	cromatografía de capa fina
HPLC	cromatografía líquida a alta presión
RPM	revoluciones por minuto
ta	temperatura ambiente
ac.	acuoso
sat.	saturado

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por varias rutas bien conocidas por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, o variaciones de los mismos como se aprecia por los especialistas en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos descritos más adelante, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de trabajo, se eligen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que debe reconocerse fácilmente por un especialista en la técnica. Se entiende por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones para que los sustituyentes sean compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un especialista en la técnica y después pueden usarse procedimientos alternativos.

La preparación de compuestos de Fórmula (I) de la presente invención puede realizarse de una manera sintética convergente o secuencial. En los siguientes esquemas de reacción se muestran preparaciones sintéticas detalladas de los compuestos de Fórmula (I). Las habilidades requeridas en la preparación y purificación de los compuestos de Fórmula (I) y de los intermedios que conducen a estos compuestos son conocidas por los especialistas en la técnica. Los procedimientos de purificación incluyen, pero sin limitación, cromatografía de fase normal o inversa, cristalización y destilación.

En los esquemas y ejemplos mostrados más adelante se ilustran diversos procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Las sustituciones son como se han descrito y definido anteriormente.

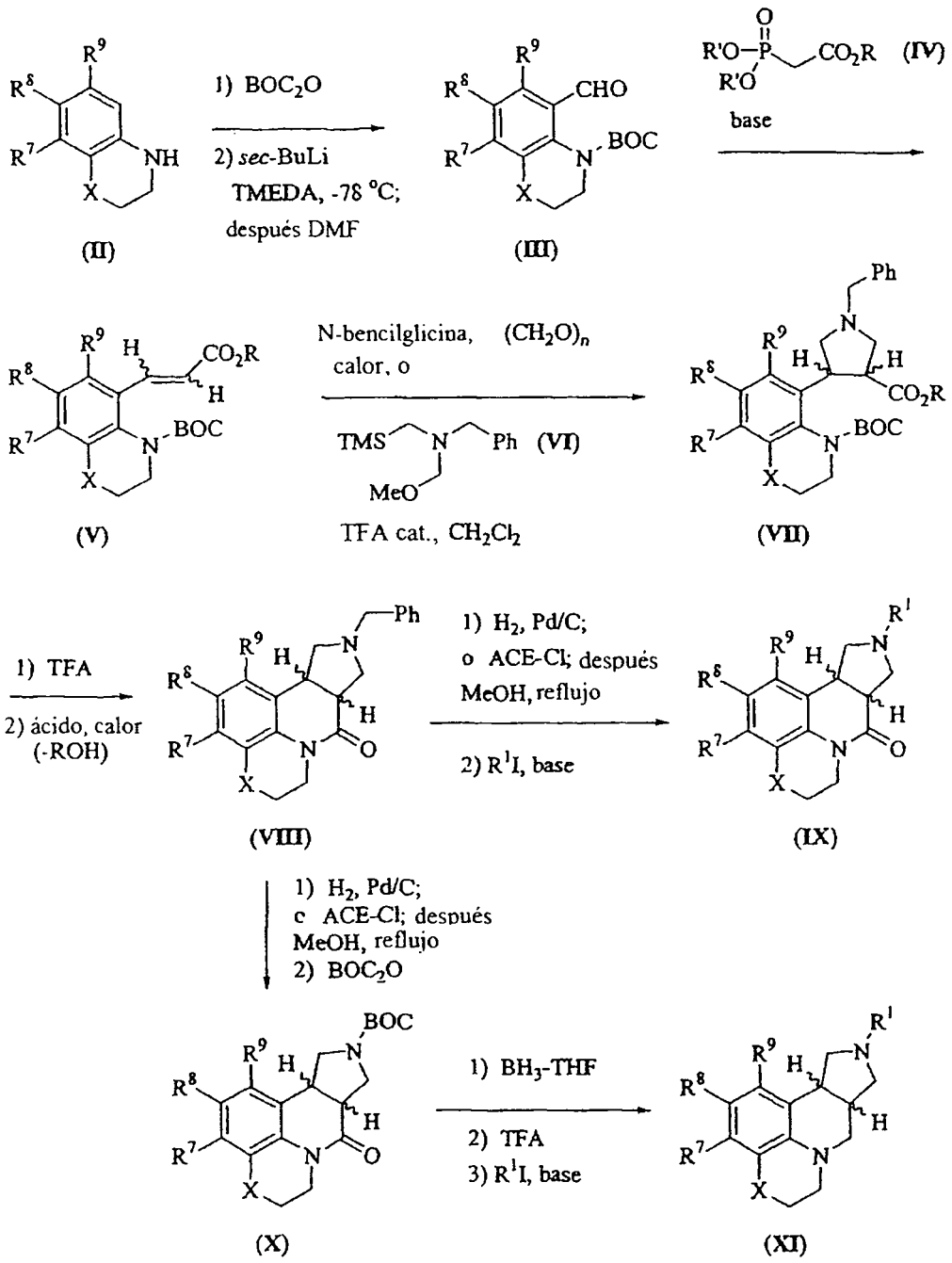
Los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1 pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. La protección de las anilinas (II) con BOC_2O y una base tal como trietilamina produce un intermedio de carbamato que sirve para que la desprotonación directa posterior con sec-BuLi (TMEDA, -78ºC, éter) se produzca en el enlace aril-H adyacente (véase Beak, P., y col., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1197; y Iwao, M., y col., Heterocycles, 1992, 34, 1031). La inactivación con un electrófilo apropiado, tal como N,N-dimetilformamida, produce los aldehídos (III). La reacción de Horner-Emmons de aldehídos (III) con un fosfonato apropiado (IV) en presencia de una base produce los ésteres α,β-insaturados (V), donde la geometría de la olefina puede controlarse por la naturaleza del fosfonato

(IV) y las condiciones de la reacción. Por ejemplo, en condiciones convencionales, el uso de un fosfonato (IV) en el que R' es Me o Et y el uso de hidruro sódico como base conduce a (V) con la geometría de E-olefina como producto casi exclusivo. Como alternativa, usando un fosfonato (IV) en el que R' es 2,2,2-trifluoroetilo o Ar, generar su enolato potásico en hexametildisilazida potásica o carbonato potásico y 18-corona-6 y dejar que reaccione con el aldehído (III) conduce a (V) con geometría de Z-olefina como producto casi exclusivo (véase Still, W. C., y col., Tetrahedron Lett. 1983, 24, 4405; para una revisión de reacciones de Horner-Emmons Z-selectivas, véase Jiro, M. Trends Org. Chem. 1998, 7, 63). Las olefinas (V) pueden servir como dipolarófilos en cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometina apropiados para producir las pirrolidinas (VII) (para revisiones de química de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometina, véase 1,3-Dipolar Cicloaddition Chemistry, A. Padwa, Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1984). El iluro de azometina requerido puede generarse por varias rutas, de las que se describen dos procedimientos preferidos. La amina terciaria (VI) disponible en el mercado puede tratarse con TFA al 5-25% en mol en cloruro de metileno para generar el iluro de diazometina requerido y después se realiza la cicloadición 1,3-dipolar a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo para producir (VII). Como alternativa, puede calentarse a reflujo N-bencilglicina con paraformaldehído en un disolvente adecuado tal como tolueno o benceno para Generar el iluro de azometina. Estos procedimientos producen (VII) donde el nitrógeno de la pirrolidina está protegido con un grupo bencilo. La cicloadición 1,3-dipolar es estereoespecífica en que se mantiene la estereoquímica de la olefina y se traduce en la estereoquímica relativa de los productos de pirrolidina. Por lo tanto, las E-olefinas experimentan ciclación para producir las pirrolidinas (VII) con una configuración trans de los 3,4-sustituyentes del anillo de pirrolidina y las Z-olefinas experimentan ciclación para producir las pirrolidinas (VII) con una configuración cis de los 3,4-sustituyentes del anillo de pirrolidina. La retirada del grupo BOC en condiciones ácidas, por ejemplo con TFA, produce una anilina que puede experimentar condensación de cierre del anillo en el grupo éster, con calentamiento o con calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido *p*-toluenosulfónico, para producir los compuestos tetracíclicos (VIII).

Los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1, y en la que R^{6a} y R^{6b} tomados juntos son carbonilo, es decir, los compuestos (IX), se reparan por retirada del grupo N-bencilo de (VIII) por hidrogenación catalítica sobre Pd/C o catalizador de $Pd(OH)_2/C$, o por reacción con cloroformiato de α-cloroetilo (ACE-Cl) y calentamiento a reflujo posterior en metanol, seguido de N-alquilación de la amina secundaria con un R^{11} apropiado y una base apropiada, tal como carbonato potásico. Los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1, y en la que R^{6a} y R^{6b} son hidrógeno, es decir, los compuestos (XI), también pueden prepararse a partir de (VIII). La retirada del grupo N-bencilo como ya se ha descrito puede seguirse de proteger la amina secundaria en forma de un BOC carbamato por reacción con BOC_2O para producir (X). Como alternativa, (X) puede prepararse directamente a partir de (VIII) realizando l a hidrogenación catalítica usando catalizador de $Pd(OH)_2/C$ en presencia de BOC_2O. La reducción del carbonilo de la lactama con un agente reductor tal como complejo de borano-tetrahidrofurano o DIBAL, seguido de desprotección de BOC ácida y N-alquilación posterior como se ha descrito anteriormente produce los compuestos tetracíclicos (XI).

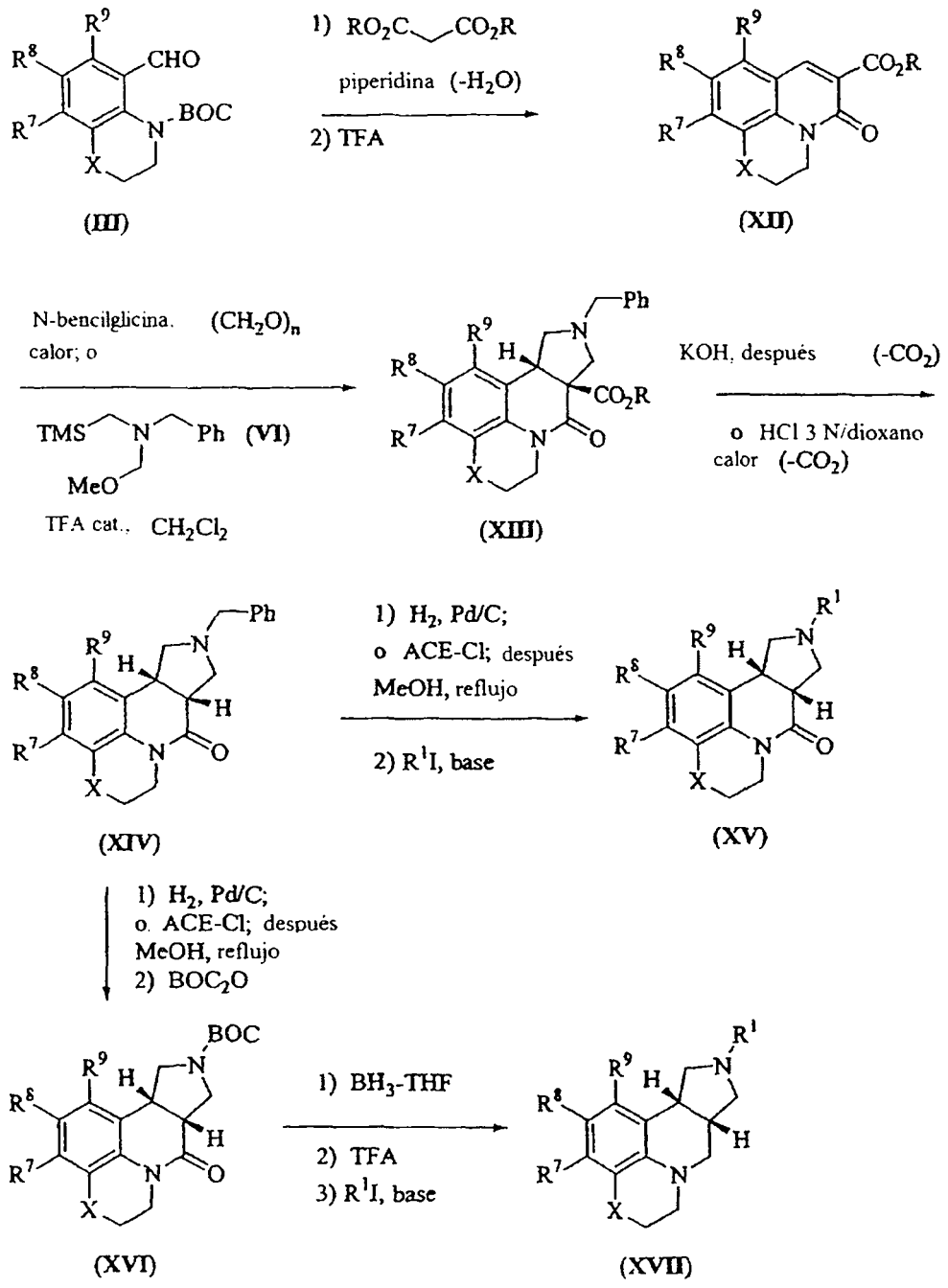
Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1 y en la que la fusión del anillo es cis puede prepararse como se ha describe en el Esquema 2. Los aldehídos (III), preparados como se describe en el Esquema 1, pueden condensarse con malonato de dimetilo o dietilo en presencia de piperidina catalítica o benzoato de piperidina con retirada del agua para producir un diéster α,β-insaturado. La retirada del grupo BOC en condiciones ácidas y la condensación de cierre del anillo posterior, que se produce espontáneamente o con calentamiento, producen los compuestos tricíclicos (XII). La cicloadición 1,3-dipolar de este sustrato con un iluro de azometina generado apropiadamente como se describe en el Esquema 1 produce después los compuestos tetracíclicos (XIII) con una fusión del anillo cis. La descarboxilación puede realizarse por hidrólisis básica seguido de calentamiento del ácido resultante, tal como por calentamiento a reflujo en dioxano, o por calentamiento del éster (XIII) en condiciones ácidas, para producir (XIV) que ha mantenido la fusión del anillo cis. Los compuestos tetracíclicos (XIV) pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1, donde la fusión del anillo es cis, y en la que R^6 y R^{6a} tomados juntos son carbonilo, es decir, los compuestos (XV), por los procedimientos descritos en el Esquema 1. De forma análoga, los compuestos (XIV) pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1, donde la fusión del anillo es cis, y en la que R^{6a} y R^{6b} son hidrógeno, es decir, los compuestos (XVII), por los procedimientos descritos en el Esquema 1.

Esquema 1

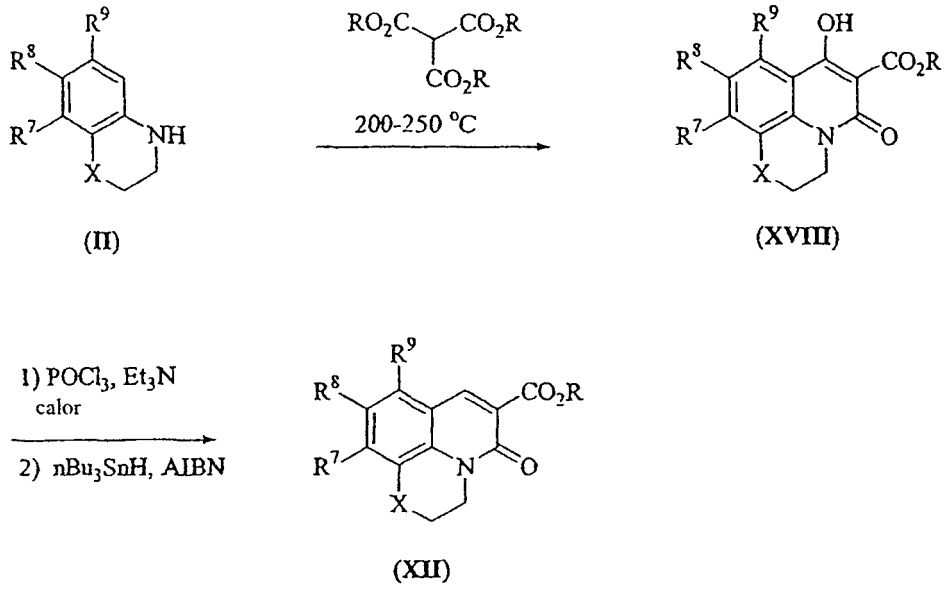


En el Esquema 3 se describe una síntesis alternativa de los ésteres tricíclicos (XII). La condensación de las anilinas (II) con metanotricarboxilato de trimetilo o trietilo a temperatura elevada produce los ésteres tricíclicos (XVIII). La conversión del grupo hidroxi en cloro puede realizarse con oxicloruro de fósforo y trietilamina a temperatura elevada. El cloro puede reducirse para producir los compuestos (XII), por ejemplo por tratamiento con hidruro de tributilestaño (véase Neumann, W. P., Synthesis, 1987, 665). Después, los compuestos (XII) can pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (I) como se describe en el Esquema 2.

Esquema 2

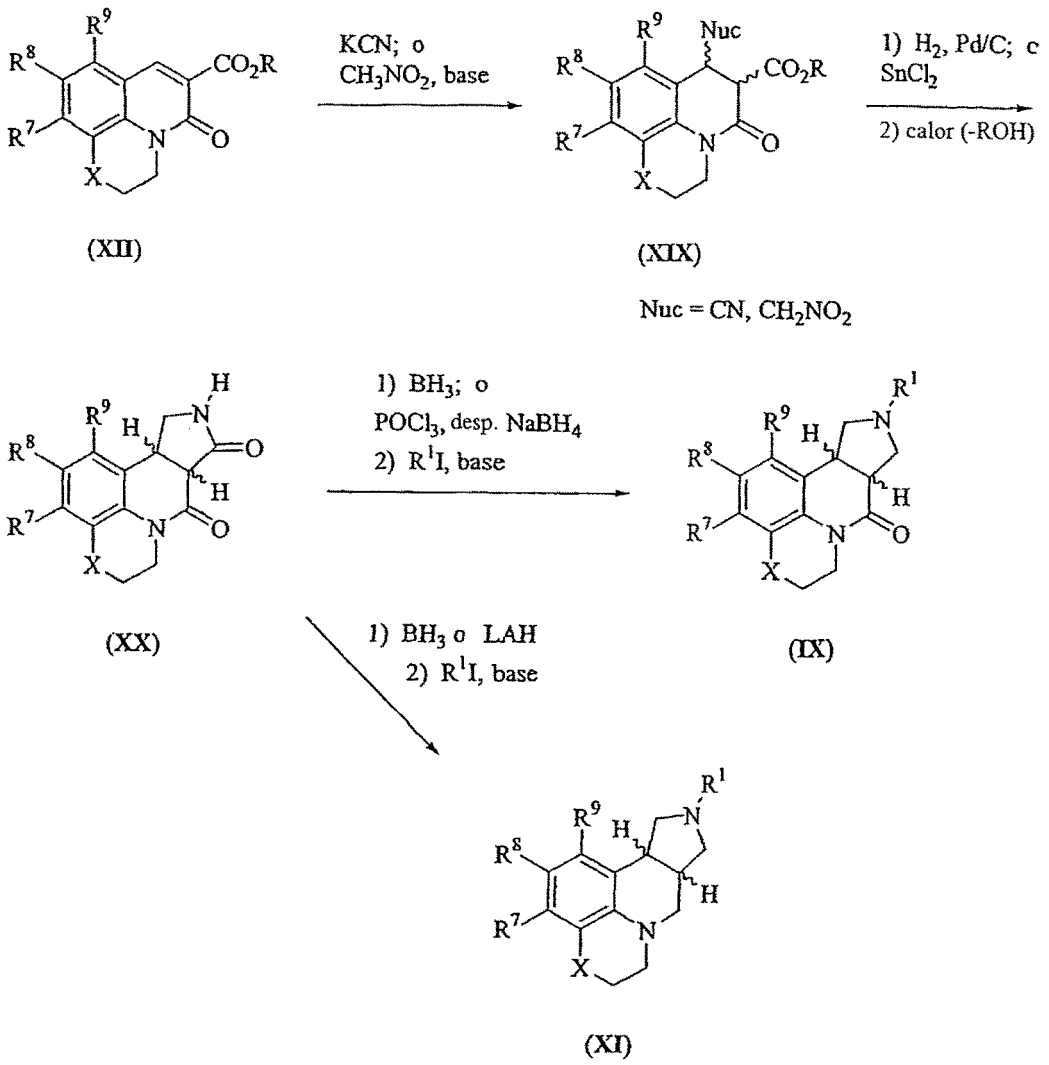

1) RO2C CO2R
piperidina (-H2O)
2) TFA
(III)
(XII)
N-bencilglicina. (CH2O)n
calor; o
TMS N Ph (VI)
MeO
TFA cat., CH2Cl2
(XIII)
KOH, después (-CO2)
o HCl 3 N/dioxano
calor (-CO2)
(XIV)
1) H2, Pd/C;
o ACE-Cl; después
MeOH, reflujo
2) R1I, base
(XV)
1) H2, Pd/C;
o. ACE-Cl; después
MeOH, reflujo
2) BOC2O
(XVI)
1) BH3-THF
2) TFA
3) R1I, base
(XVII)

Esquema 3



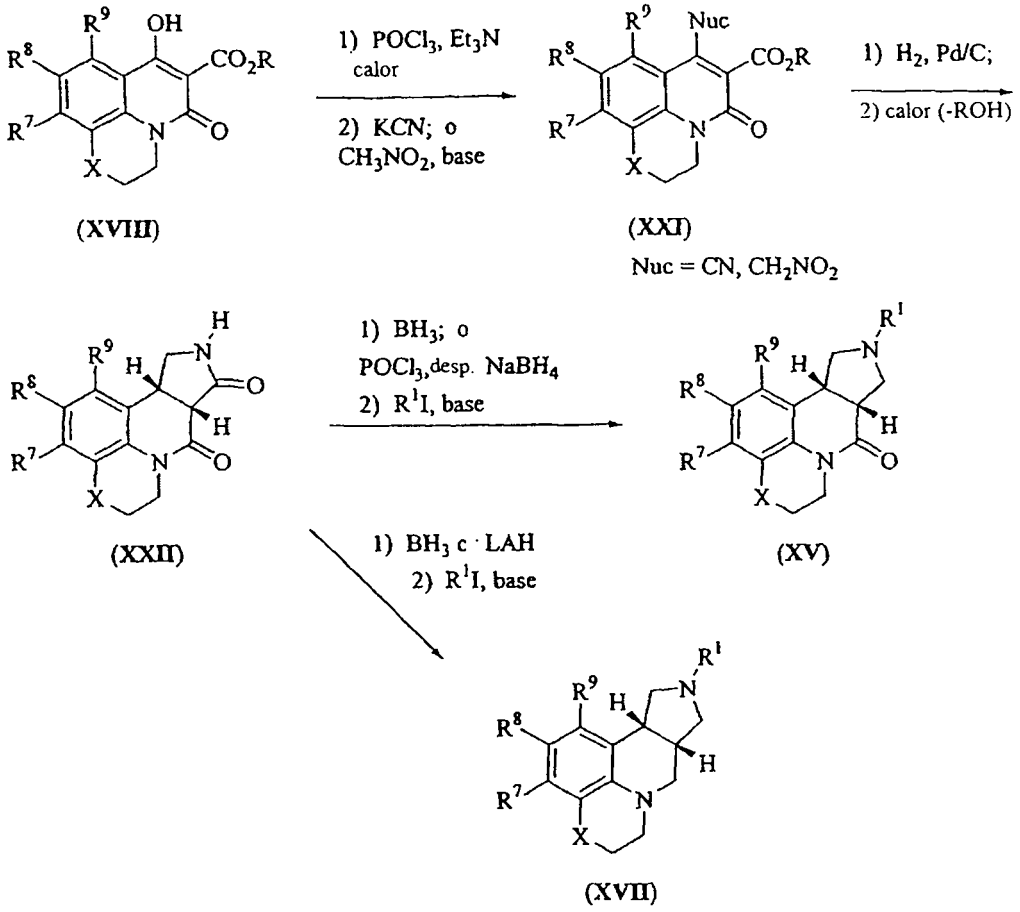
Los compuestos (XII) pueden usarse como una ruta alternativa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1 como se describe en el Esquema 4. La adición de Michael de nucleófilos tales como ión cianuro o anión nitrometano a (XII) produce los compuestos (XIX). La reducción en una amina primaria por hidrogenación catalítica, o, en el caso del aducto de nitrometano, agentes reductores tales como cloruro de estaño (II), puede seguirse de condensación de cierre del anillo usando condiciones térmicas con o sin catálisis ácida para producir las bis-lactamas tetracíclicas (XX). La reducción selectiva de la lactama secundaria menos impedida puede realizarse con borano en condiciones controladas, o por derivatización de la lactama secundaria con oxicloruro de fósforo o tetrafluoroborato de trietiloxonio seguido de reducción con borohidruro sódico. La N-alquilación de la amina secundaria resultante como se ha descrito en el Esquema 1 produce los compuestos (IX). Como alternativa, (XX) puede reducirse exhaustivamente usando borano o LAH y posteriormente N-alquilarse como se ha descrito para producir los compuestos (XI).

Esquema 4



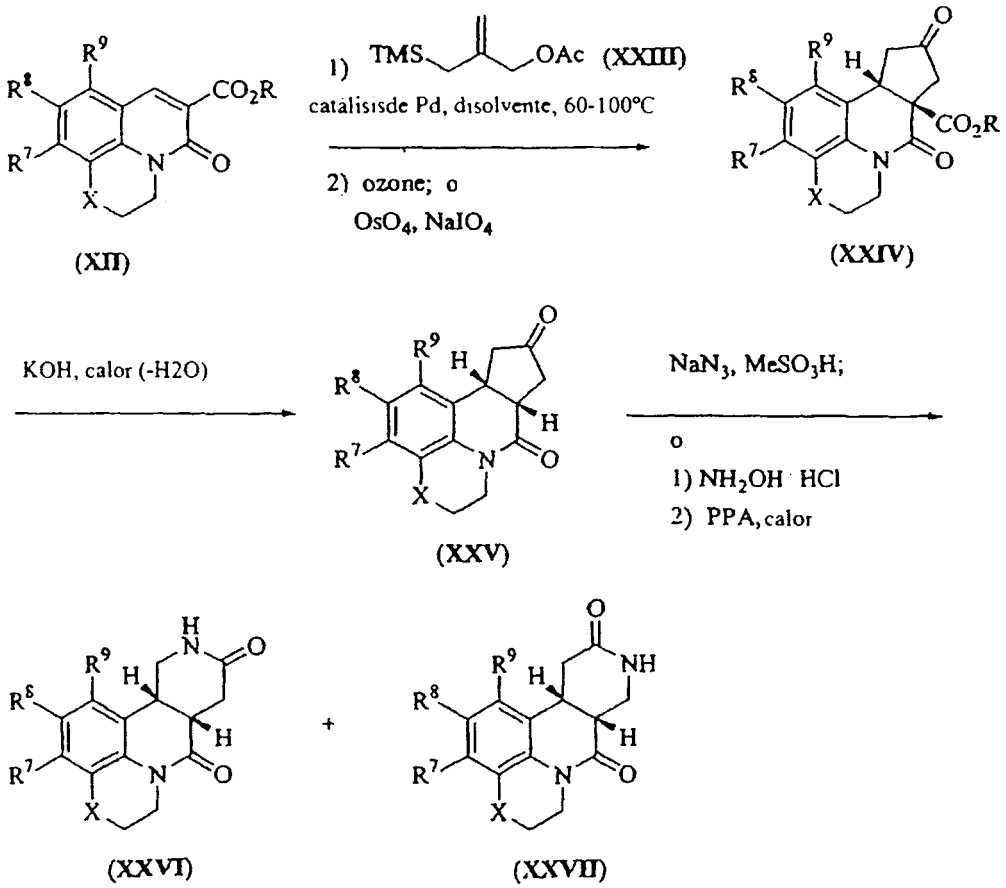
Los compuestos (XII) también pueden usarse como una ruta alternativa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 1 y la fusión del anillo es cis, como se describe en el Esquema 5. La cloración de (XVIII) con oxicloruro de fósforo proporciona un análogo de cloro que puede desplazarse por nucleófilos apropiados tales como ión cianuro y anión nitrometano para producir (XXI). La hidrogenación catalítica y la condensación de cierre del anillo posterior producen la bis-lactama tetracíclica cis-condensada (XXII), cuya estereoquímica relativa se establece mediante la adición de hidrógeno a través del doble enlace. Siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 4, las bis-lactamas (XXII) pueden convertirse en compuestos tetracíclicos cis-condensados (XV) y (XVII).

Esquema 5



Los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 2 o en la que n = 2 y m = 1, y donde la fusión del anillo es cis pueden prepararse como se describe en los siguientes Esquemas. Como se describe en el Esquema 6, (XII) puede experimentar una cicloadición [3+2] con acetato de 2-[(trimetilsilil)metil]-2-propen-1-ilo (XXIII) en presencia de diversos catalizadores de paladio, tales como $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_4Pd$/dppe, $Pd(OAc)_2$ y PPh_3, o $Pd(OAc)_2$ y $P(OR)_3$, para producir un compuesto condensado con ciclopentano que contiene un grupo exo-metileno (véase Trost, B. M., y col., J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 2315). La escisión oxidativa del resto exo-metileno, tal como con ozono o tetraóxido de osmio y peryodato sódico, produce las ciclopentanonas tetracíclicas (XXIV) con una fusión de anillo cis. La descarboxilación puede realizarse como se ha descrito previamente por hidrólisis básica seguido de calentamiento, tal como en dioxano a la temperatura de reflujo, para producir (XXV). La expansión del anillo con incorporación de la funcionalidad nitrógeno puede realizarse de varias formas. Por ejemplo, la transposición de Schmidt (como se describe por Smith, P.A.S., J. Am. Chem. Soc., 1948, 320) se realiza por tratamiento del derivado de carbonilo (XXV) con NaN_3 y ácido metanosulfónico para producir una mezcla de las lactamas bicíclicas (XXVI) y (XXVII). Como alternativa, esta transformación puede realizarse bajo el protocolo de transposición de Hoffmann (véase, por ejemplo, Dike, S.Y., y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383), por formación inicial del derivado de oxima de (XXV) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina. La transposición posterior para dar la lactama se realiza eficazmente por calentamiento en ácido polifosfórico para producir una mezcla de las lactamas (XXVI) y (XXVII).

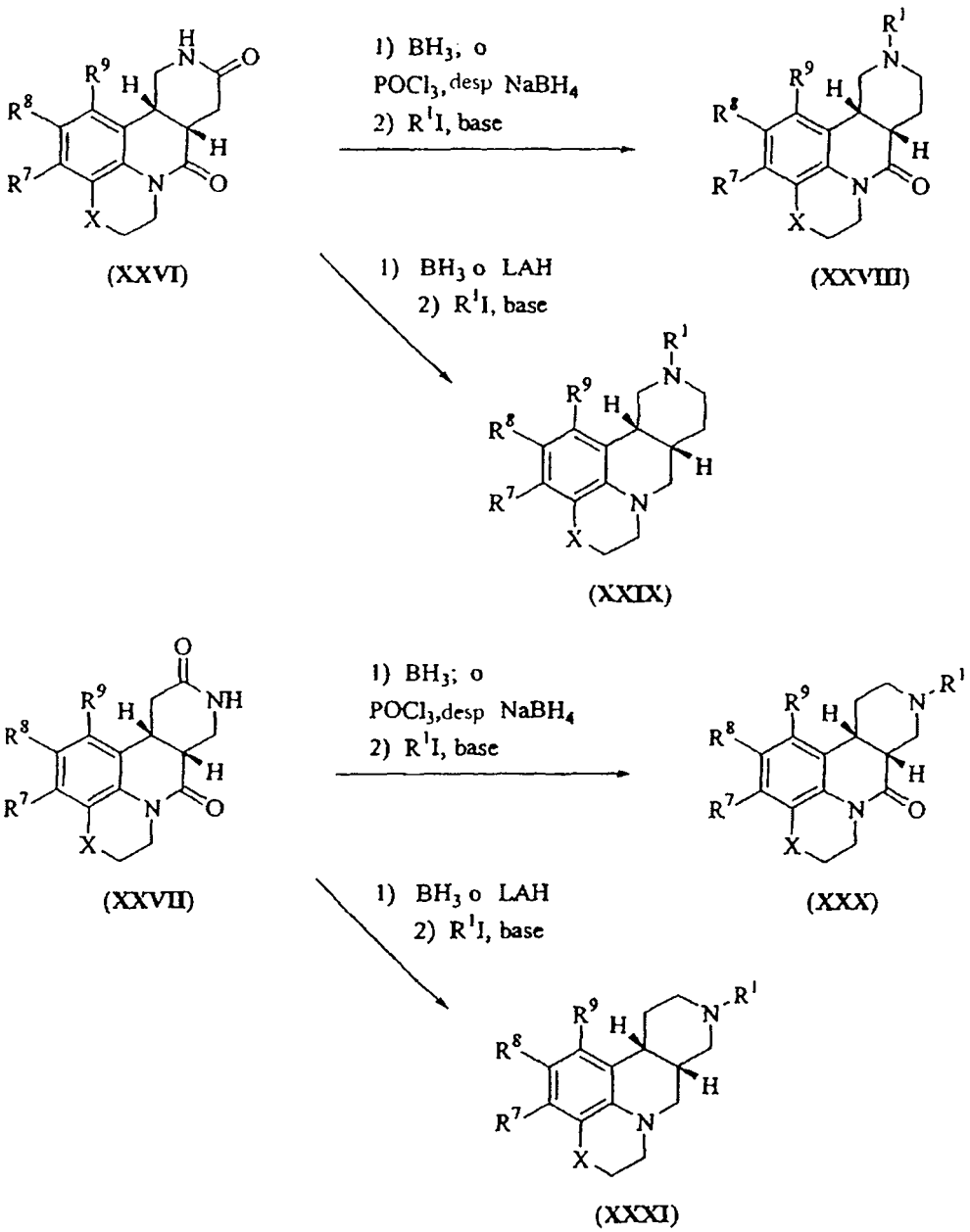
Esquema 6



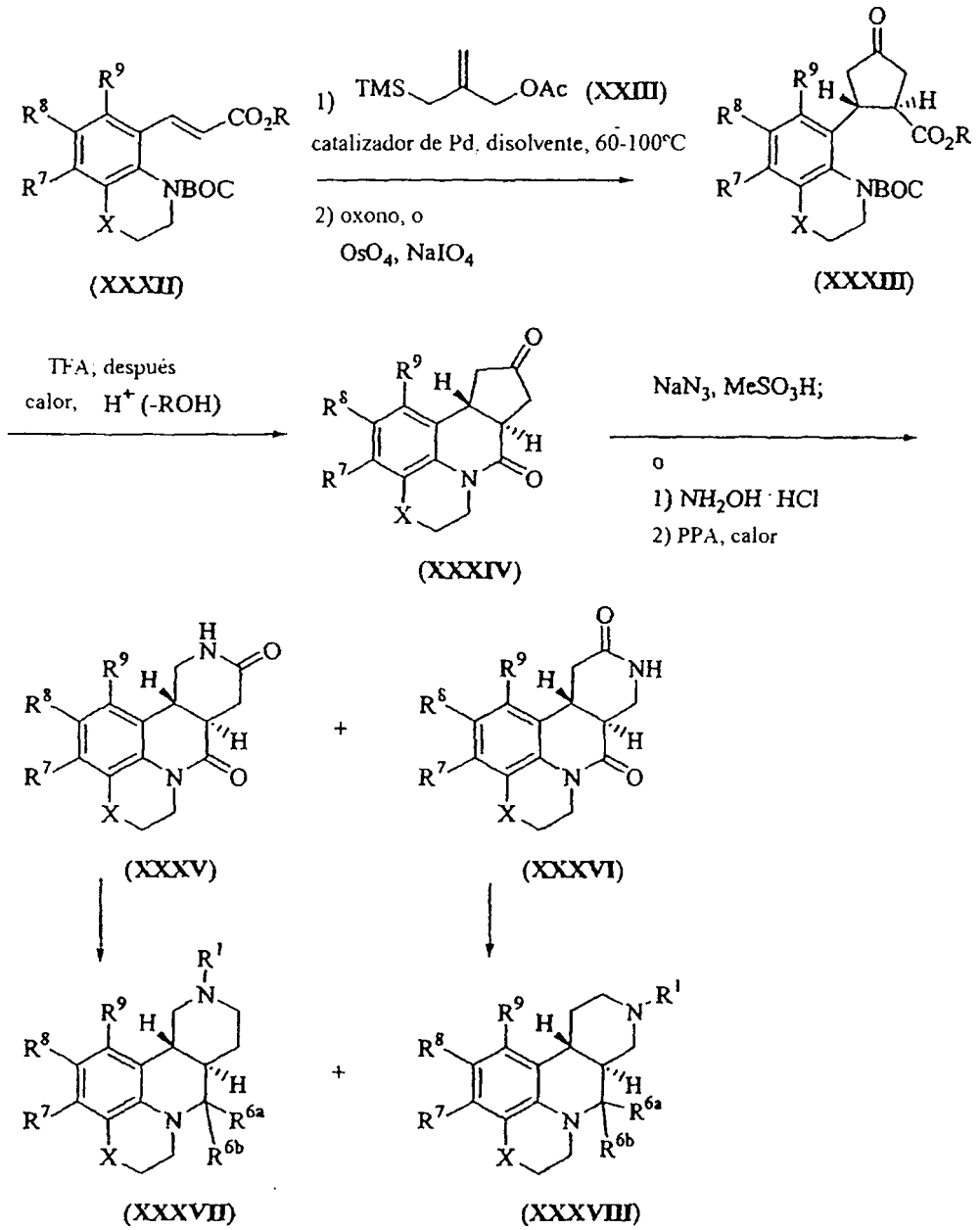
La conversión de las lactamas (XXVI) y (XXVII) en compuestos de Fórmula (I) puede realizarse como se describe en el Esquema 7. Como se ha descrito en el Esquema 4, la reducción selectiva de la lactama secundaria de (XXVI) o (XXVII) seguido de N-alquilación conduce a los compuestos tetracíclicos (XXVIII) o (XXX), respectivamente. Además, como se ha descrito en el Esquema 4, la reducción exhaustiva de (XXVI) o (XXVII) y la posterior N-alquilación producen los compuestos (XXIX) o (XXXI), respectivamente.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) en la que n = 1 y m = 2 o en la que n = 2 y m = 1, y donde la fusión del anillo es trans, pueden prepararse como se describe en el Esquema 8. La E-olefina (XXXII), preparada como se ha descrito en el Esquema 1, puede someterse a la cicloadición [3+2] catalizada con paladio con acetato de 2-[(trimetilsilil)metil]-2-propen-1-ilo (XXIII) como se describe en el Esquema 6 y posteriormente escisión oxidativa para dar la cetona (XXXIII), donde la geometría de E-olefina se conserva en el producto para dar la estereoquímica de ciclopentanona trans. La desprotección del BOC carbamato en condiciones ácidas seguido de condensación de cierre del anillo en condiciones térmicas con o sin catálisis con un ácido produce los compuestos tetracíclicos (XXXIV). La expansión del anillo con incorporación de la funcionalidad nitrógeno puede realizarse de varias formas como se describe en el Esquema 6. Por ejemplo, la transposición de Schmidt se realiza por tratamiento del derivado de carbonilo (XXXIV) con NaN_3 y ácido metanosulfónico para producir una mezcla de las lactamas bicíclicas (XXXV) y (XXXVI). Como alternativa, esta transformación puede realizarse bajo el protocolo de transposición de Hoffmann por formación inicial del derivado de oxima de (XXXIV) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina. La transposición posterior para dar la lactama se realiza eficazmente por calentamiento en ácido polifosfórico para producir una mezcla de las lactamas (XXXV) y (XXXVI). Siguiendo los procedimientos descritos en los esquemas anteriores, (XXXV) y (XXXVI) pueden convertirse en los compuestos finales (XXXVII) y (XXXVIII), respectivamente, donde, dependiendo de las condiciones de reducción de la lactama, R^{6a} y R^{6b} pueden ser hidrógeno o tomarse juntos para ser un resto carbonilo.

Esquema 7

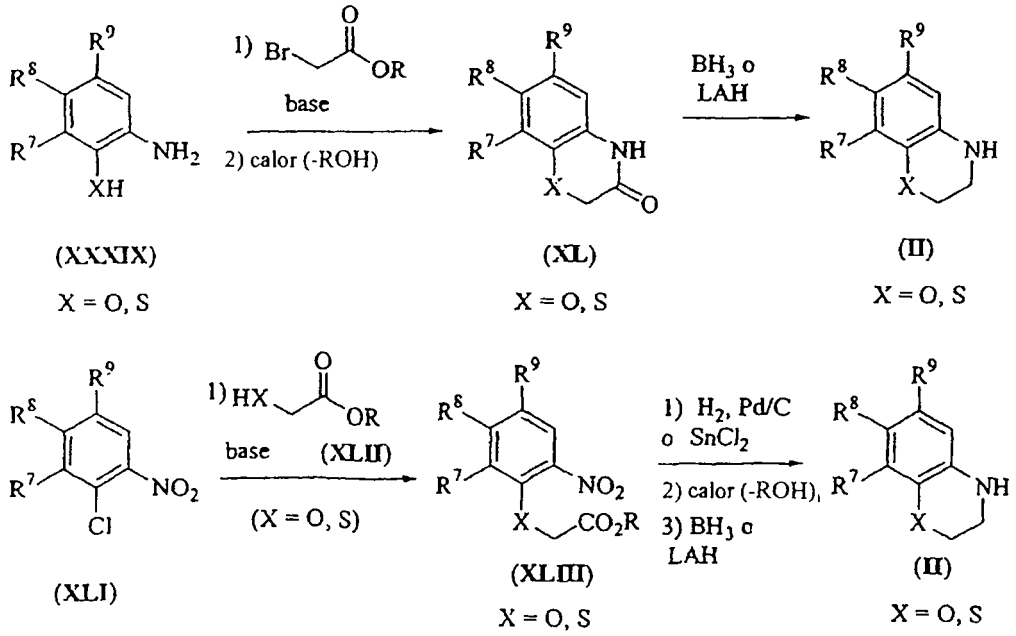

1) BH_3; o
$POCl_3$, desp $NaBH_4$
2) R^1I, base
1) BH_3 o LAH
2) R^1I, base
(XXVI)
(XXVIII)
(XXIX)
(XXVII)
(XXX)
(XXXI)

Esquema 8

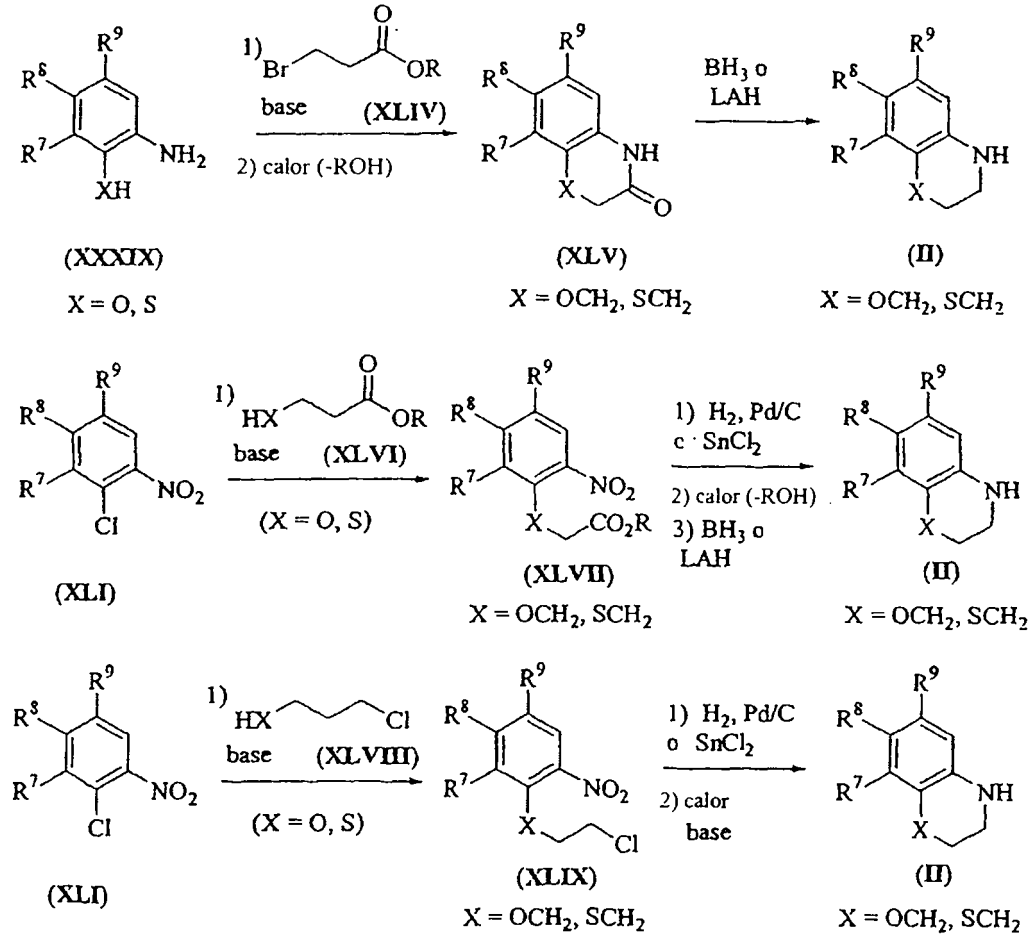


Las anilinas (II) que se usan como materiales de partida para los compuestos de Fórmula (I) están fácilmente disponibles por muchos procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Además, muchas de las anilinas de partida (II) están disponibles en el mercado, especialmente en las que R^7, R^8 y R^9 son H, tales como 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (X = CH_2). Algunos procedimientos que pueden usarse para preparar las anilinas (II) se describen en los siguientes Esquemas. En el Esquema 9 se muestran procedimientos para preparar anilinas (II) en las que X es O o S (No son parte de la invención). Los *orto*-amino fenoles o tiofenoles fácilmente disponibles (XXXIX) pueden estar O- o S-alquilados con un bromoacetato en presencia de una base tal como hidruro sódico o carbonato potásico. El calentamiento posterior produce las lactamas (XL). Las lactamas (XL) también pueden prepararse por una secuencia similar partiendo con los orto-nitro fenoles o tiofenoles análogos y añadiendo una etapa de reducción del grupo nitro adicional después de la etapa de O- o S-alquilación. Las lactamas (XL) pueden reducirse fácilmente mediante una diversidad de agentes reductores, tales como borano, LAH, DIBAL, etc., para producir las anilinas (II) en las que X es O o S. Como alternativa, el tratamiento de α-halonitrobencenos (XLI) con 2-hidroxi o 2-mercaptoacetatos (XLII) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o carbonato potásico produce nitro ésteres (XLIII). La reducción del grupo nitro por una diversidad de procedimientos, por ejemplo hidrogenación catalítica sobre catalizador de paladio o tratamiento con cloruro de estaño (II), produce la anilina, que de forma espontánea o después del calentamiento proporciona las lactamas (XL). La reducción de las lactamas como se ha descrito produce después las anilinas (II) en las que X es O o S.

Esquema 9



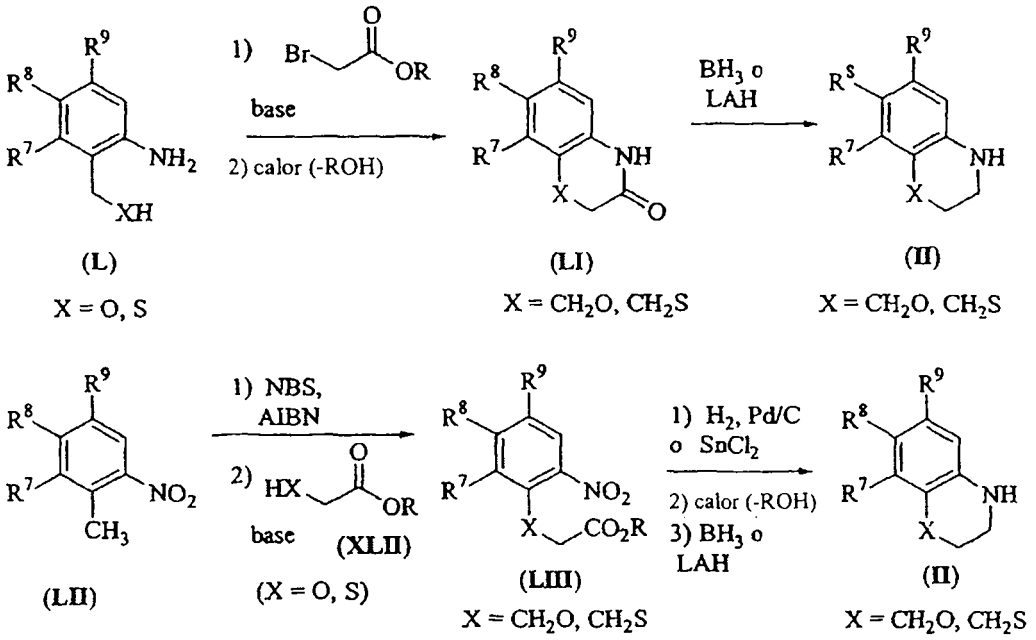
Esquema 10



Para preparar las anilinas (II) en las que X es OCH_2 o SCH_2 (No son parte de la invención) puede usarse una química muy similar como se describe en el Esquema 10. Los orto-amino fenoles o tiofenoles (XXXIX) pueden estar O- o S-alquilados con un bromo-propionato (XLIV) en presencia de una base tal como hidruro sódico o carbonato potásico. El calentamiento posterior produce las lactamas de siete miembros (XLV). Las lactamas (XLV) pueden reducirse fácilmente con una diversidad de agentes reductores, tales como borano, LAH, DIBAL, etc., para producir las anilinas (II) en las que X es OCH_2 o SCH_2. Como alternativa, el tratamiento de α-halonitrobencenos (XLI) con 3-hidroxi o 3-mercaptopropionatos (XLVI) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o carbonato potásico produce nitro ésteres (XLVII). La reducción del grupo nitro mediante una diversidad de procedimientos, por ejemplo hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio o tratamiento con cloruro de estaño (II) produce la anilina, que de forma espontánea o después del calentamiento proporciona las lactamas (XLV). La reducción de la lactama como se ha descrito produce después las anilinas (II) en las que X es OCH_2 o SCH_2. Como alternativa, (XLI) puede desplazarse con alcohol o tiol (XLVIII) para producir (XLIX). La reducción del grupo nitro seguido de N-alquilación intramolecular, bajo la influencia de condiciones básicas y/o térmicas proporcionaría las anilinas (II) en las que X es OCH_2 o SCH_2.

Las anilinas (II) en las que X es CH_2O o CH_2S pueden prepararse como se describe en el Esquema 11. Los orto-amino bencil alcoholes y benciltioles (L) están disponibles por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, los bencil alcoholes se obtienen fácilmente a partir de la reducción de derivados de ácido antranílico apropiados. La O- o S-alquilación con bromoacetatos en presencia de una base tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico produce un intermedio que cuando se calienta puede experimentar condensación de cierre del anillo para producir las lactamas de siete miembros (LI). La reducción de la lactama como se ha descrito previamente produce las anilinas (II) en las que X es CH_2O o CH_2S. Como alternativa, la bromación radical de orto-nitrotoluenos (LII) seguido de desplazamiento con un hidroxi- o mercaptoacetato (XLII) en condiciones básicas produce los nitroésteres (LIII). La reducción del grupo nitro, la condensación de cierre del anillo y la reducción de la lactama pueden realizarse como se ha descrito en los Esquemas anteriores para producir las anilinas (II) en las que X es CH_2O o CH_2S.

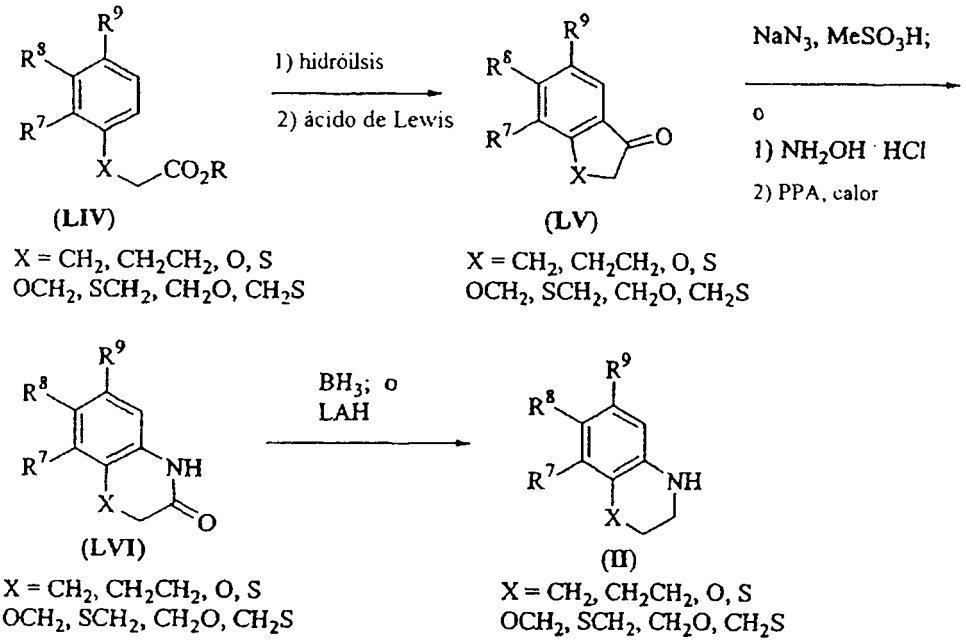
Esquema 11



En el Esquema 12 se describe una alternativa a los procedimientos descritos en los Esquemas 9-11. Los ésteres (LIV) pueden prepararse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, incluyendo algunos de los procedimientos descritos en los Esquemas 9-11. La hidrólisis del éster forma un ácido que, cuando se trata en condiciones de acilación de Friedel-Crafts (véase Ed. G.A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", J. Wiley y Sons, Nueva York, 1964, Vol 3, Pts 1 y 2 o Chem. Rev., 1955, 229, o Olah, G.A., "Friedel-Crafts Chemistry", Wiley Interscience, Nueva York, 1973, para condiciones y protocolos variables), es decir, ácidos de Lewis fuertes ($AlCl_3$, $FeCl_3$, etc.), produce las cetonas cíclicas (LV). La incorporación de la funcionalidad nitrógeno puede realizarse de varias formas. Por ejemplo, la transposición de Schmidt (como se describe por Smith, P.A.S., J. Am. Chem. Soc., 1948, 320) se realiza por tratamiento del derivado de carbonilo (LV) con NaN_3 y ácido metanosulfónico para producir la lactama bicíclica (LVI). Como alternativa, esta transformación puede realizarse según el protocolo de transposición

de Hoffmann (véase, por ejemplo, Dike, S.Y., y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383), mediante la formación inicial del derivado de oxima de (LV) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina. La transposición posterior para dar la lactama se realiza de forma eficaz por calentamiento en ácido polifosfórico para producir la lactama (LVI). La reducción de la lactama (LVI) puede realizarse con una diversidad de agentes reductores, por ejemplo, complejo de borano-THF, LAH y similares para producir los intermedios de anilina (II).

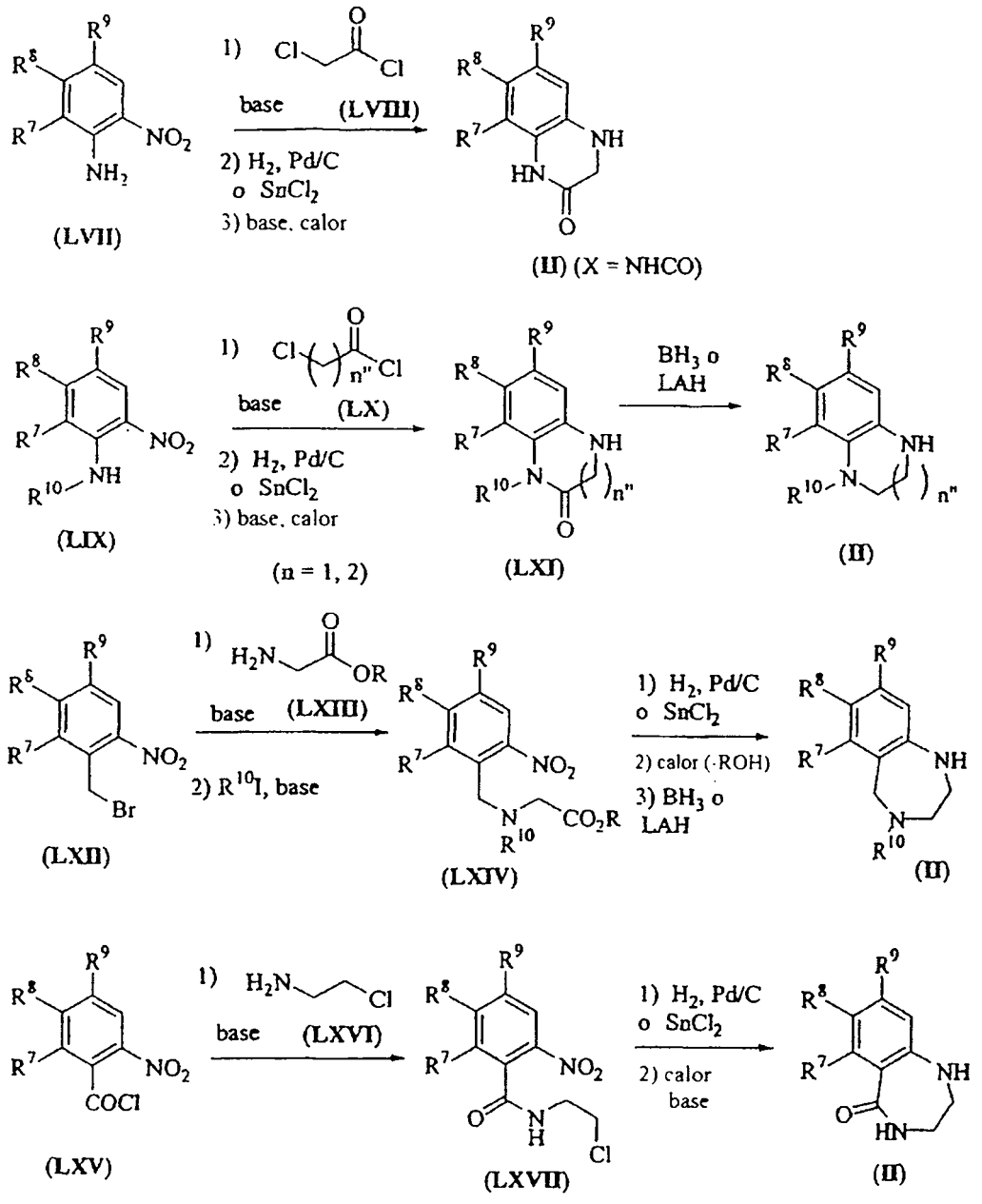
Esquema 12



La preparación de las anilinas (II) en las que X es NR^{10}, CH_2NR^{10}, $NR^{10}CH_2$, CONH o NHCO (No son parte de la invención) se muestra en el Esquema 13. La N-acilación de las orto-nitroanilinas (LVII) fácilmente disponibles con el cloruro de cloroacetilo (LVIII) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina produce una amida. La reducción del grupo nitro y el cierre del anillo en condiciones básicas o térmicas produce la anilina (II) en la que X es NHCO. Las orto-nitroanilinas (LIX), que pueden obtenerse a partir de la N-alquilación de (LVII) o por desplazamiento de un orto-fluoro- u orto-cloro-nitrobenceno con $R^{10}NH_2$, pueden N-acilarse con (LX) donde n" es 1 ó 2. La reducción del nitro y el cierre del anillo producen las amidas (LXI). La reducción de la amida usando borano o LAH produce después las anilinas (II) en las que X es $NR^{10}CH_2$ o NR^{10}. La N-alquilación del amino éster (LXIII) con un bromuro de bencilo (LXII) produce un intermedio de bencilamina. Como alternativa, esta bencilamina también puede obtenerse a partir de la aminación reductora de un orto-nitrobenzaldehído apropiado con (LXIII) en presencia de ácido acético y una fuente de hidruro tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. La N-alquilación con $R^{10}I$ y una base o por un procedimiento de aminación reductora produce (LXIV). La reducción del grupo nitro y el cierre del anillo producen una amida, que puede reducirse con borano o LAH para dar la anilina (II) en la que X es CH_2NR^{10}. La N-acilación de la amina (LXVI) con un cloruro de ácido (LXV) en presencia de una base tal como trietilamina produce la amida (LXVII). La reducción del grupo nitro y el cierre del anillo dan la anilina (II) en la que X es CONH.

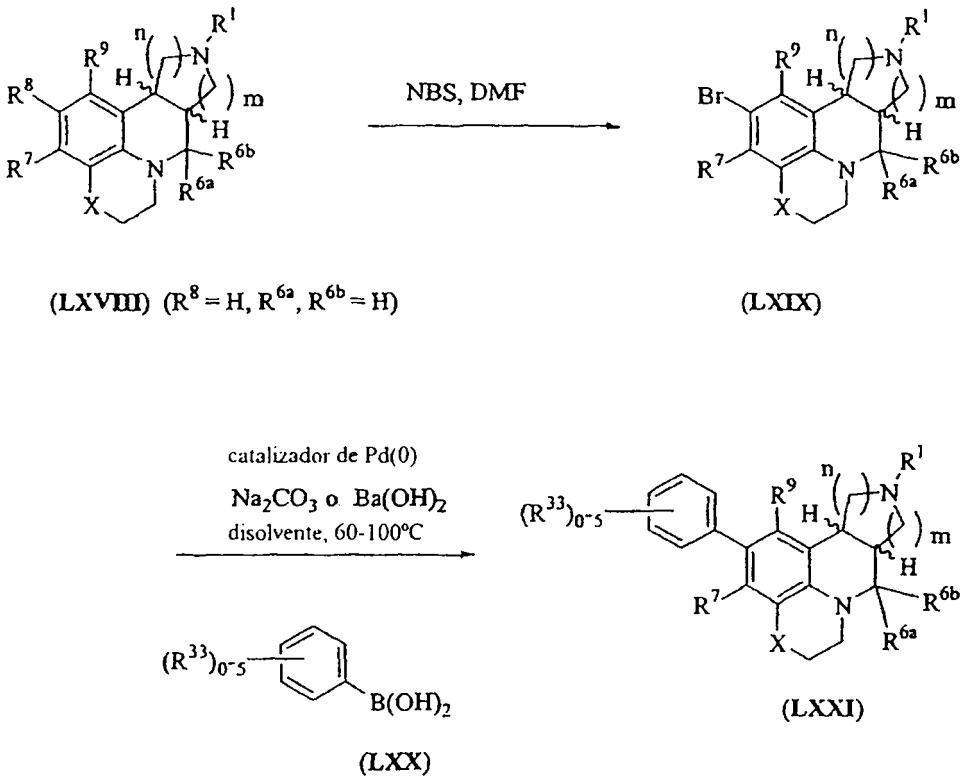
La preparación de compuestos de Fórmula (I) con una diversidad adicional de funcionalización del anillo aromático A del tetraciclo se muestra en los siguientes Esquemas. Como se muestra en el Esquema 14, la bromación de los compuestos (LXVIII, R^8 = H) (en los que R^{6a} y R^{6b} de Fórmula (I) son H) cuando la amina está protegida, por ejemplo, con los grupos protectores Boc o CBZ, con, por ejemplo, NBS en DMF, produce los derivados bromados en R^8 (LXIX). Estos derivados de arilo activados (LXIX) actúan como contrapartes excelentes para varias transformaciones sintéticas importantes.

Esquema 13



Por ejemplo, el acoplamiento de biarilo se realiza según el protocolo de acoplamiento de Suzuki. Para una revisión y referencias destacadas de reacciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio, véase Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457. Uno de estos procedimientos implica tratamiento del bromuro de arilo (LXIX) con un ácido arilborónico funcionalizado (LXX) en presencia de una especie de Pd(0) catalítica, tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd{\cdot}(OAc)_2Pd(dba)_3$ y un ligando adecuado tal como PPh_3, $AsPh_3$, etc., u otro tal como catalizador de Pd(0), y una base tal como Na_2CO_3, $Ba(OH)_2$ o Et_3N en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, para producir los derivados de biarilo (LXXI).

Esquema 14



(LXVIII) (R^8 = H, R^{6a}, R^{6b} = H)

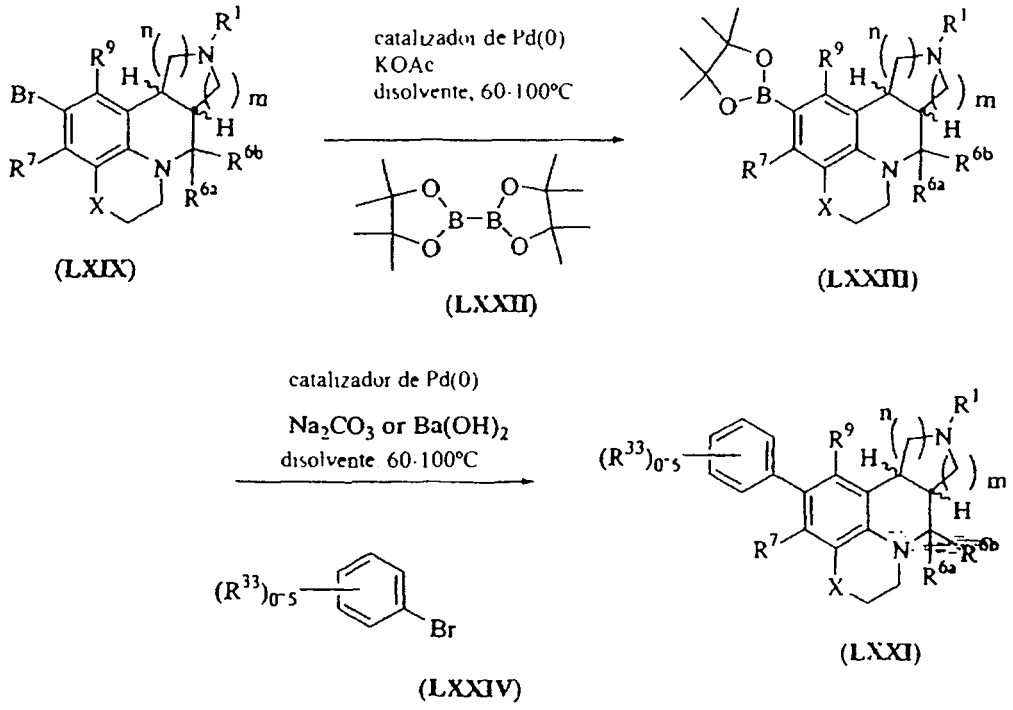
(LXIX)

(LXX)

(LXXI)

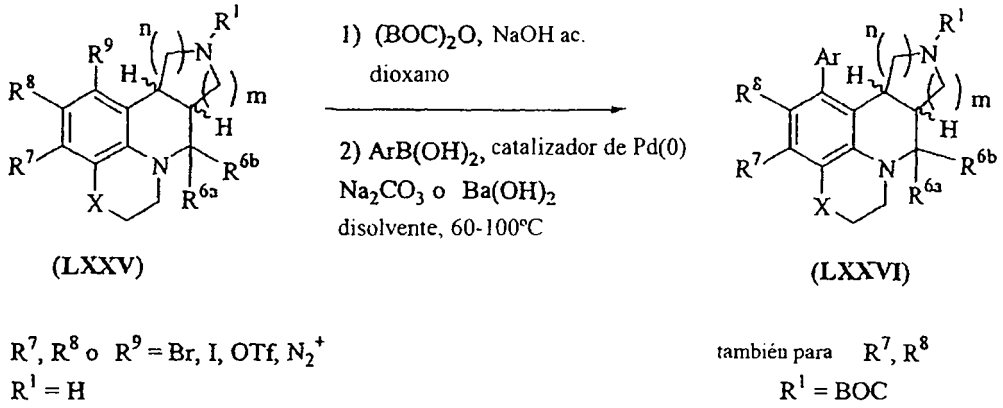
Como alternativa, la formación del éster borónico (es decir (LXVIII, R^8 = $B(OR)_2$) a partir del derivado de bromo (LXIX) permitiría una mayor diversidad en el acoplamiento posterior de este ácido borónico con derivados haloaromáticos disponibles en el mercado en una estrategia de acoplamiento de Suzuki similar como se ha descrito anteriormente para producir compuestos (LXXI). Uno de estos procedimientos se muestra en el Esquema 15. El tratamiento de los bromuros (LXIX) con un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y una base adecuada, preferiblemente acetato potásico, en presencia de pinacol éster de diboro (LXXII) produce el éster aril borónico (LXXIII). Este éster borónico puede experimentar el acoplamiento de Suzuki directamente con una gran diversidad de bromuros de arilo disponibles en el mercado (LXXIV) en condiciones de Suzuki típicas como se ha descrito en el Esquema 13 para producir los compuestos de biarilo (LXXI).

Esquema 15



De forma análoga, el acoplamiento de biarilo de los derivados (LXXV) se muestra en el Esquema 16. La protección de la funcionalidad amina debe realizarse si R^1 = H (véase Greene y col. para protecciones de aminas). Esto se realiza fácilmente, por ejemplo, por tratamiento de los derivados (LXXV) con $(BOC)_2O$ en hidróxido sódico acuoso y dioxano. El acoplamiento de Suzuki posterior con una diversidad de ácidos aril borónicos se realiza como se ha descrito anteriormente en el Esquema 14, para producir los aductos de biarilo (LXXVI). Este protocolo es sensible a R^7, R^8, y R^9 bromuro, yoduro, triflatos y/o derivados de diazo (véase Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457, para una revisión de acoplamientos de arilo).

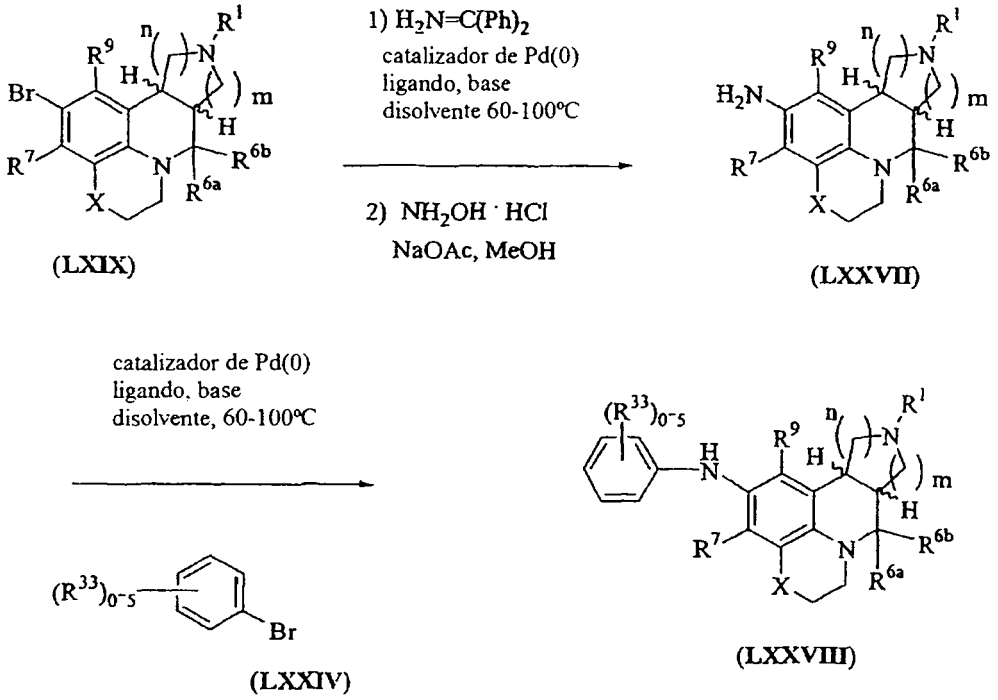
Esquema 16



Además, existen un gran número de procedimientos y protocolos para funcionalizar compuestos haloaromáticos, de arildiazonio y de ariltriflato. Estos procedimientos se conocen bien por los especialistas en la técnica y se describen, por ejemplo, por Stanforth, S.P., Tetrahedron, 1998, 263; Buchwald, S.L., y col., J. Am. Chem. Soc., 1998, 9722; Stille, J.K., y col., J. Am. Chem. Soc., 1984, 7500. Entre estos procedimientos están acoplamientos de biarilo, alquilaciones, acilaciones, aminaciones y amidaciones. La fuerza de la funcionalización catalizada con paladio de núcleos aromáticos se ha explorado en profundidad en la última década. Una excelente revisión de este campo puede encontrarse en J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley y Sons, Nueva York, 1995.

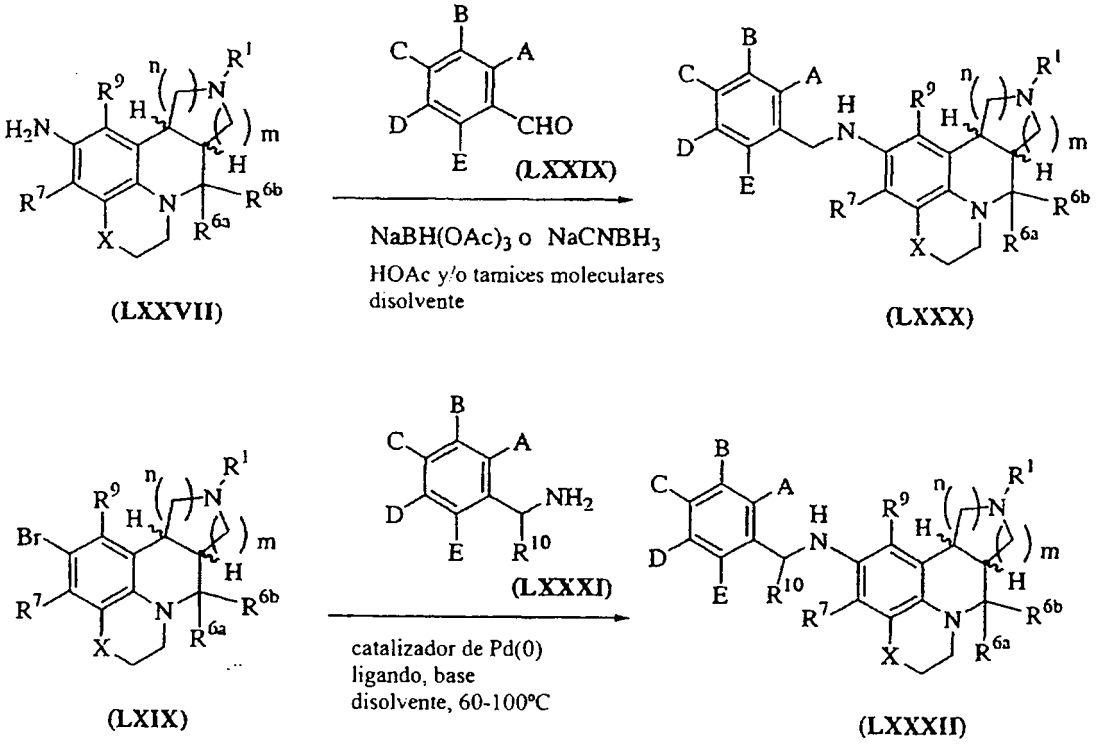
Uno de estos ejemplos se describe en el Esquema 17, donde el anillo aromático A de Fórmula (I) está sustituido con un grupo arilamino. El tratamiento del bromuro (LXIX) con benzofenona imina en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3, y una base tal como NaOtBu en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, produce una imina en la que el nitrógeno está unido al anillo aromático. La hidrólisis de esta imina, por ejemplo con hidroxilamina y acetato sódico en metanol, produce la anilina (LXXVII). Esta anilina (LXXVII) puede tratarse con una gran diversidad de bromuros de arilo (LXXIV) disponibles en le mercado en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3, y una base tal como NaOtBu en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, para producir las biaril anilinas (LXXVIII). De forma análoga al Esquema 16, la química descrita en el Esquema 17 también puede aplicarse a análogos de (LXIX) en los que los grupos R^7 o R^9 son Br, I, OTf, etc., para producir análogos de (LXXVIII) en los que el grupo arilamino está en la posición R^7 o R^9.

Esquema 17



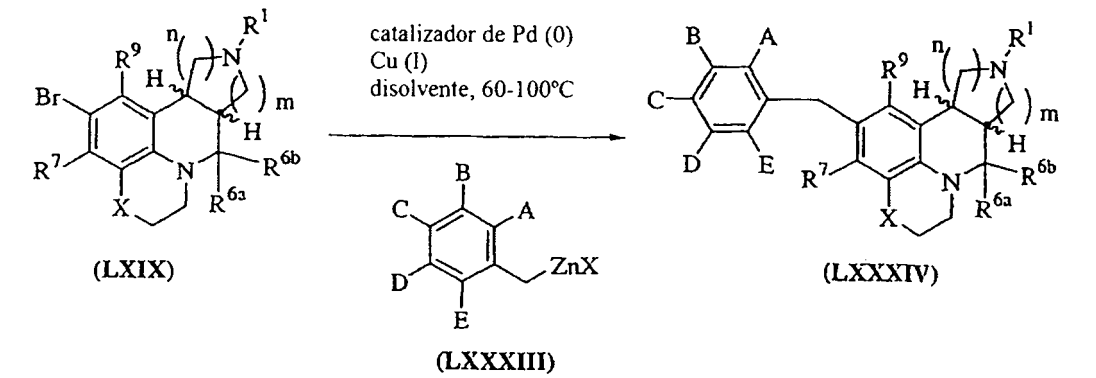
Otro ejemplo se muestra en el Esquema 18. El tratamiento de las anilinas (LXXVII) con un benzaldehído apropiado (LXXIX) en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico y generalmente en condiciones moderadamente ácidas, tal como en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano, THF, metanol o acetonitrilo, produce los análogos de bencilamina (LXXX). Un procedimiento alternativo para preparar las bencilaminas (LXXX) o las bencilaminas α-sustituidas (LXXXII) procede a partir de los bromuros (LXIX). El tratamiento del bromuro (LXIX) con bencilaminas (L), que pueden ser quirales si R^{10} es un grupo apropiado, tal como alquilo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3, y una base tal como NaOtBu o Na_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, produce las bencilaminas (LXXXII). De forma análoga a los esquemas anteriores, la química descrita en el Esquema 18 también puede aplicarse a análogos de (LXXVII) o (LXIX) en los que los grupos R^7 o R^9 son NH_2, Br, I, OTf, etc., para producir análogos de (LXXX) o (LXXXII) en los que el grupo bencilamino está en la posición R^7 o R^9.

Esquema 18



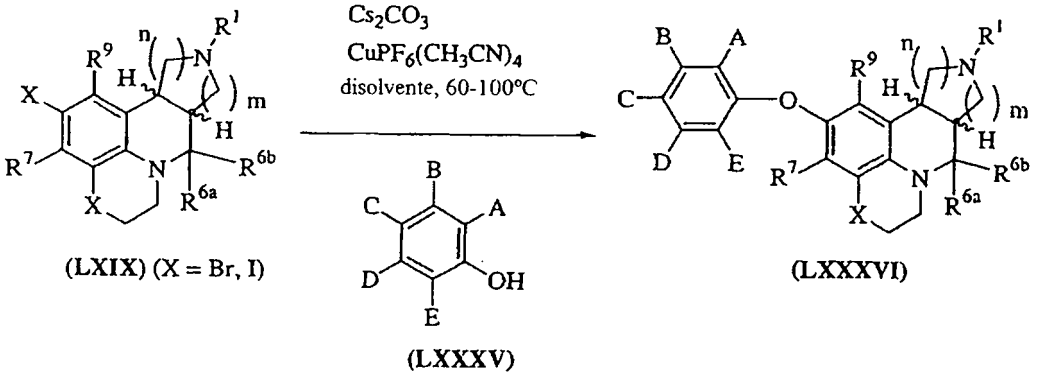
Otro ejemplo se muestra en el Esquema 19. El tratamiento de los bromuros (LXIX) con un reactivo de cinc bencílico apropiado (LXXXIII), que puede generarse a partir del haluro de bencilo correspondiente, en presencia de un catalizador de paladio (0) tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, o $Pd_2(dba)_3$, y con o sin una sal de cobre (I), produce los derivados (LXXXIV) en los que R^8 es un grupo bencilo (véase Knochel, P., y col. Chem. Rev. 1993, 93, 2117; y Weichert, A., y col. Syn. Lett. 1996, 473). Esta química también puede extenderse para incluir una diversidad de reactivos de alquilcinc y cicloalquilcinc, que pueden obtenerse a partir de los haluros de alquilo y haluros de cicloalquilo correspondientes. De forma análoga a los esquemas anteriores, la química descrita en el Esquema 19 también puede aplicarse a análogos de (LXIX) en los que los grupos R^7 o R^9 son Br, I, OTf, etc., para producir análogos de (LXXXIV) en los que el grupo bencilo, alquilo o cicloalquilo está en la posición R^7 o R^9.

Esquema 19



Otro ejemplo se muestra en el Esquema 20. Los compuestos (LXIX), en los que X es bromo o preferiblemente yodo, pueden tratarse con diversos fenoles (LXXXV) en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 y un catalizador de cobre tal como $CuPF_6$ $(CH_3CN)_4$ a temperatura elevada para producir éteres de biarilo (LXXXVI) (véase Sawyer, J. S. Tetrahedron 2000, 56, 5045). De forma análoga a los esquemas anteriores, la química descrita en el Esquema 20 también puede aplicarse a análogos de (LXIX) en los que los grupos R^7 o R^9 son Br, I, OTf, etc., para producir análogos de (LXXXVI) en los que el grupo ariloxi está en la posición R^7 o R^9.

Esquema 20



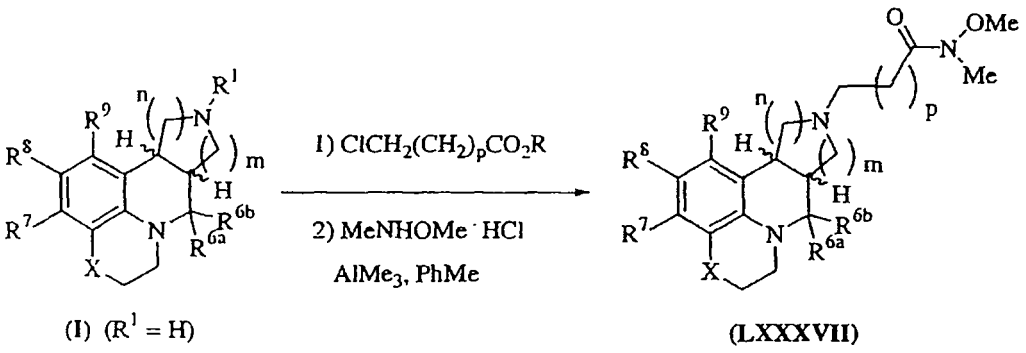
(LXIX) (X = Br, I)

(LXXXV)

(LXXXVI)

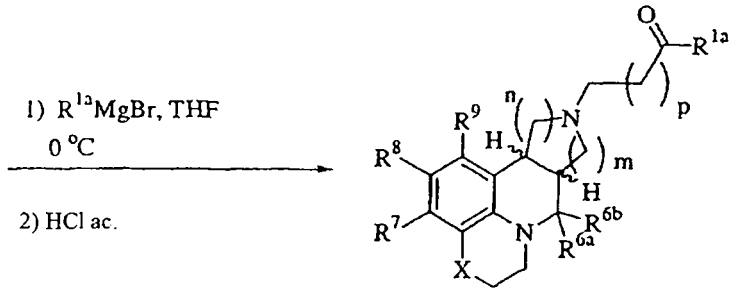
Los compuestos de Fórmula (I) con cadenas laterales de R^1 sustituido pueden prepararse como se describe en el Esquema 21. La alquilación de los derivados (I, R^1 = H) con un haloalquil éster, tal como $ClCH_2(CH_2)_pCO_2Me$, en presencia de NaI o KI y una base tal como K_2CO_3, Na_2CO_3 o similar, en dioxano o THF u otro disolvente de este tipo mientras se calienta (véase Glennon, R.A., y col., Med. Chem. Res., 1996, 197) produce los ésteres alquilados en R^1. La formación posterior de las amidas activadas (LXXXVII) se realiza por tratamiento del éster con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y un ácido de Lewis tal como trimetilaluminio o trietilaluminio en tolueno (véase, por ejemplo, Golec, J.M.C., y col., Tetrahedron, 1994, 809) a 0ºC. El tratamiento de la amida (LXXXVII) con una diversidad de agentes organometálicos, tales como reactivos de Grignard $R^{1a}MgBr$, reactivos de alquil y aril litio etc. (véase Sibi, M.P., y col., Tetrahedron Lett., 1992, 1941; y más generalmente House, H.O., Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA., 1972), en un disolvente adecuado tal como THF, éter, etc. a bajas temperaturas produce las cetonas sustituidas (LXXXVIII).

Esquema 21



(I) (R^1 = H)

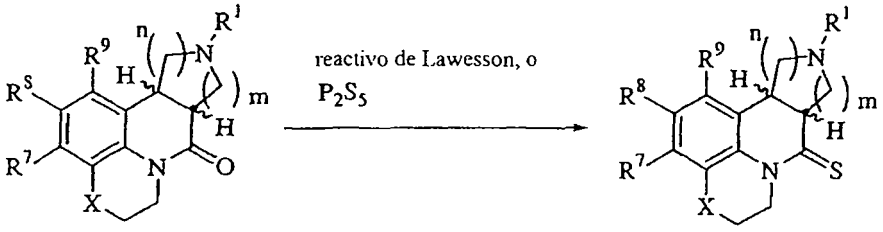
(LXXXVII)



(LXXXVIII)

Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{6a} y R^{6a} tomados juntos son S pueden prepararse como se describe en el Esquema 22. Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{6a} y R^{6a} tomados juntos son O se tratan con reactivo de Lawesson o P_2S_5 para producir las tiolactamas (I), en las que R^{6a} y R^{6a} tomados juntos son S.

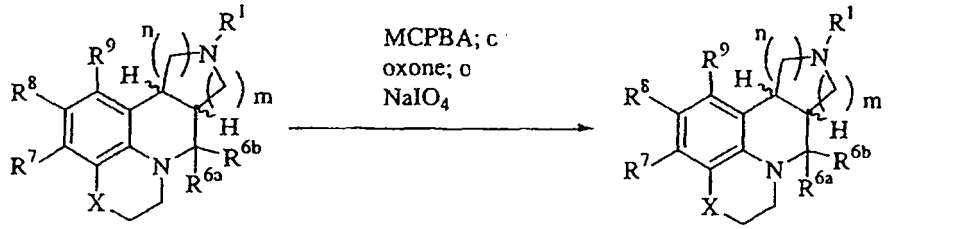
Esquema 22



(I) (R^{6a}, R^{6b} = O) (I) (R^{6a}, R^{6b} = S)

Los compuestos de Fórmula (I) en la que X es $S(O)_n$, $S(O)_nCH_2$ y $CH_2S(O)_n$ (No son parte de la invención) se preparan como se muestra en el Esquema 23. Los compuestos de Fórmula (I) en la que X = S, SCH_2 y CH_2S pueden oxidarse fácilmente con una diversidad de agentes oxidantes, tales como MCPBA, oxone o peryodato sódico. Además, dependiendo del número de equivalentes de agente de oxidación usados, la reacción puede variar para proporcionar compuestos (I) en los que X es $S(O)_n$, $S(O)_nCH_2$ y $CH_2S(O)_n$, donde n = 1 (sulfóxido) o n = 2 (sulfona).

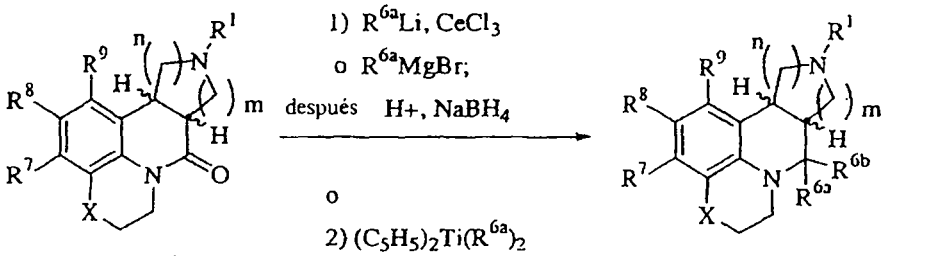
Esquema 23



(I) (X = S, SCH_2, CH_2S) (I) (X = $S(O)_n$, $S(O)_nCH_2$, $CH_2S(O)_n$)

Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{6a} es alquilo C1-4 y R^{6b} es H pueden prepararse como se muestra en el Esquema 24. El tratamiento de (I), donde R^{6a} y R^{6b} tomados juntos son carbonilo, con un reactivo de alquilcerio apropiado, que se prepara *in situ* a partir del reactivo de alquil litio correspondiente, o un reactivo de alquil Grignard apropiado, seguido de reducción del intermedio en condiciones ácidas con un reactivo de borohidruro, tal como borohidruro sódico, produce los compuestos (I), en los que R^{6a} es alquilo C1-4 y R^{6b} es H (véase Nukui, S., y col. J. Org. Chem. 1995, 60, 398; y Aube, J., y col. Heterocycles 1993, 35, 1141). Como alternativa, el tratamiento de (I), donde R^{6a} y R^{6b} tomados juntos son carbonilo, con un dialquil titanoceno apropiado (véase Petasis, N. A., y col. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2393 y referencias citadas en ese documento) produce una amino olefina que puede reducirse con borohidruro sódico en condiciones ácidas para producir compuestos (I), en los que R^{6a} es alquilo C1-4 y R^{6b} es H.

Esquema 24



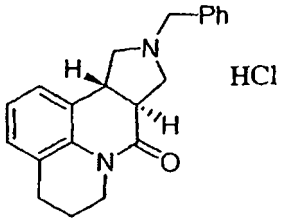
(I) R^{6a}, R^{6b} = O (I) R^{6a} = alquilo C1-4, R^{6b} = H

Ejemplos

Los procedimientos detallados para preparar los compuestos de Fórmula (I) se ilustran por los siguientes Ejemplos. Sin embargo, se entiende que esta invención no se limita a los detalles específicos de estos Ejemplos. Los Ejemplos mostrados a continuación pretenden demostrar el alcance de la invención pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

(±)-trans-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato



Parte A

3,4-dihidro-1(2H)-quinolinacarboxilato de terc-butilo

A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (20,0 g, 0,15 mol) en 300 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (36,0 g, 0,165 mol) y trietilamina (23,0 ml, 0,165 mol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 40ºC durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el cloruro de metileno se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl acuoso al 10%, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 8:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 25,4 g (72%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,78 (t ap., 2H, J = 6,6 Hz), 1,94 (quintuplete ap., 2H, J = 6,0 Hz), 1,54 (s, 9H).

Parte B

8-formil-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinacarboxilato de terc-butilo

A una solución de 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinacarboxilato de *terc*-butilo (10,3 g, 44,1 mmol) en 200 ml de éter dietílico a -78ºC se le añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (7,98 ml, 52,9 mmol) y después se añadió gota a gota sec-butillitio (40,7 ml de una solución 1,3 M en ciclohexano, 52,9 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a -78ºC durante 1 h, momento en el que se formó un precipitado. Se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (5,1 ml, 66,1 mmol) en 10 ml de éter dietílico y la mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 1 h, momento en el que el precipitado había desaparecido en su mayor parte. La reacción se interrumpió mediante la adición de 25 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso al 10%, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 5:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 5,7 g (50%) del compuesto del título un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9,98 (s ancho, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,50-4,30 (m muy ancho, 1H), 3,30-3,10 (m muy ancho, 1H), 2,86 (t ap., 2H, J = 6,7 Hz), 2,06-1,95 (m ancho, 2H), 1,44 (s ancho, 9H).

Parte C

8-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propenil]-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinacarboxilato de terc-butilo

Se lavó hidruro sódico (0,50 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 12,6 mmol) con 10 ml de hexano y se suspendió en 30 ml de tetrahidrofurano. A esta suspensión se le añadió fosfonoacetato de trietilo (2,52 ml, 12,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el que la solución fue homogénea. A esta solución se le añadió 8-formil-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinacarboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 11,5 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron al vacío, produciendo 3,7 g (97%) del compuesto del título que se usó sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,74 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,50-4,35 (m ancho, 1H), 4,27 (dc, 2H, J = 7,2, 2,4 Hz), 3,15-3,00 (s ancho, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,22-2,10 (m ancho, 1H), 1,89-1,78 (s ancho, 1H), 1,39 (s ancho, 9H), 1,33 (t, 3H).

Parte D

8-[1-bencil-4-(etoxicarbonil)-3-pirrolidinil]-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinacarboxilato de (±)-trans-terc-butilo

A una solución de *terc*-butil 8-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxo-1-propenil]-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinacarboxilato (2,55 g, 7,7 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno a 0ºC se añadió N-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (4,6 g, 19,3 mmol) y ácido trifluoroacético (0,24 ml, 3,1 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 24 h. El cloruro de metileno se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 5:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 3,0 g (83%) del compuesto del título en forma de un aceite. EMBR (EN)$^+$: 465,3 (M+H)$^+$.

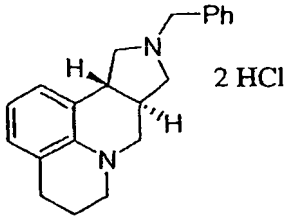
Parte E

(±)-trans-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato

A una solución de 8-[1-bencil-4-(etoxicarbonil)-3-pirrolidinil]-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolina-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo (0,40 g, 0,86 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se le añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, produciendo 0,30 g de un aceite. Este residuo (0,30 g, 0,82 mmol) se disolvió en 20 ml de etanol absoluto, después se añadió ácido paratoluenosulfónico monohidrato (173 mg, 0,91 mmol) y la solución se agitó a 80ºC durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, produciendo 0,22 g de un aceite. Una porción de este material (35 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,055 ml, 0,11 mmol). Precipitó un sólido de la solución. El disolvente se decantó, el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 30 mg (77%) del compuesto del título del Ejemplo 1 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 11,8-11,6 (m ancho, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,57-4,43 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 319,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 2

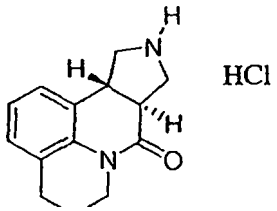
(±)-trans-10-bencil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



A una solución de (±)-*trans*-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona del Ejemplo 1, Parte E (120 mg, 0,38 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (1,13 ml de borano 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,13 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de metanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se repartieron entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo (45 mg, 0,15 mmol) se disolvió en éter y se añadió HCl 2 M en éter (0,15 ml, 0,30 mmol). El disolvente se decantó, el sólido restante se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 20 mg (36%) del compuesto del título del Ejemplo 2 en forma de un polvo de color blanquecino. EMBR (EN)$^+$: 305,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 3

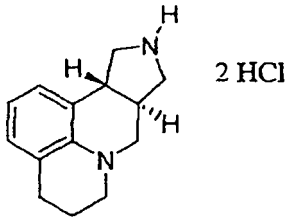
(±)-trans-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato



A una solución de (±)-*trans*-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona del Ejemplo 1, Parte E (1,2 g, 3,8 mmol) en 20 ml de tolueno se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,81 ml, 7,53 mmol) y la solución resultante se agitó a 110ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y el tolueno se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de metanol y se agitó a 65ºC durante 1 h. La reacción se enfrió y el metanol se retiró a presión reducida. Una porción del residuo (50 mg, 0,19 mol) se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en éter y se añadió HCl 2 M en éter (0,095 ml, 0,19 mmol). El disolvente se decantó, el sólido restante se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 25 mg (50%) del compuesto del título del Ejemplo 3 en forma de un polvo de color blanquecino. EMBR (EN)$^+$: 270,3 $(M+H+CH_3CN)^+$.

Ejemplo 4

(±)-trans-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Parte A

8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-trans-terc-butilo

A una solución de (±)-*trans*-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona, sal clorhidrato (0,51 g, 1,92 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,50 g, 2,3 mmol) y trietilamina (0,59 ml, 4,2 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h y el cloruro de metileno se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl acuoso al 10%, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, dando 0,62 g (98%) del compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,07 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,57-3,39 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 3H), 1,95 (quintuplete ap., 2H), 1,52 (s, 9H).

Parte B

5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-trans-terc-butilo

A una solución de 8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo (0,62 g, 1,89 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano se le añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (9,4 ml de borano 1,0 M en tetrahidrofurano, 9,4 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de metanol y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl acuoso al 10%, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío, produciendo 0,5 g (85%) del compuesto del título que se usó sin purificación. EMBR (EN)$^+$: 315,3 $(M+H)^+$.

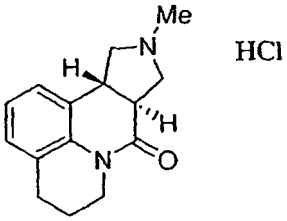
Parte C

(±)-trans-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

A una solución de 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*trans*-*terc*-butilo (240 mg, 0,76 mmol) en 6 ml de cloruro de metileno se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo 160 mg (98%) de un aceite. Una porción de este residuo (80 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol absoluto y 5 ml de éter, después se añadió HCl 2 M en éter (0,37 ml, 0,75 mmol) y precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 50 mg (47%) del compuesto del título del Ejemplo 4 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 9,4 (s ancho, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,38 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,38-3,10 (m, 5H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 215,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 5

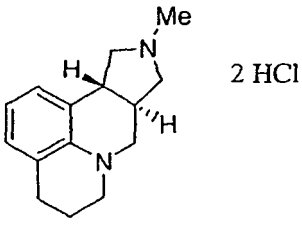
(±)-trans-10-metil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato



A una solución de (±)-*trans*-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona, sal clorhidrato del Ejemplo 3 (200 mg, 0,76 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,065 ml, 0,76 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (260 mg, 1,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. Una porción del residuo (50 mg, 0,21 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,105 ml, 0,21 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 25 mg (43%) del compuesto del título del Ejemplo 5 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 7,12 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,97-2,90 (m, 3H), 22,81-2,70 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 243,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 6

(±)-trans-10-metil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

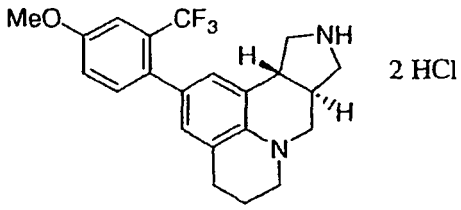


A una solución de (±)-*trans*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina del Ejemplo 4 (95 mg, 0,44 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,043 ml, 0,53 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (168 mg, 0,79 mmol) y ácido acético glacial (0,027 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,44 ml, 0,88 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 35 mg (27%) del compuesto del título del Ejemplo 6 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 11,22 (s ancho, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,57

(dd, 1H, J = 7,3, 12,5 Hz), 6,38 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,42-3,18 (m, 5H), 2,98-2,80 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H). EMBR $(EN)^+$: 229,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

(±)-trans-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Parte A

2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-trans-terc-butilo

A una solución de 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo del Ejemplo 4, Parte B (220 mg, 0,70 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida a -20ºC se le añadió *N*-bromosuccinimida (137 mg, 0,77 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a -20ºC durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron al vacío, produciendo 150 mg (56%) del compuesto del título que se usó sin purificación.

Parte B

2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-trans-terc-butilo

A una solución de 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo (150 mg, 0,38 mmol) en 8 ml de 1,2-dimetoxietano y 2 ml de agua se le añadieron ácido 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo borónico (125 mg, 0,57 mmol) e hidróxido de bario octahidrato (240 mg, 0,76 mmol). La mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 2 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío, produciendo 160 mg (86%) del compuesto del título que se usó sin purificación. EMBR $(EN)^+$: 511,3 $(M+H+Na)^+$.

Parte C

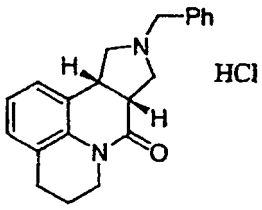
(±)-trans-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

A una solución de 2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*trans-terc*-butilo (160 mg, 0,33 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se repartieron entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo (30 mg, 0,077 mmol) se disolvió en etanol y éter y se añadió HCl 2 M en éter (0,077 ml, 0,15 mmol). El disolvente se decantó, el sólido restante se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 20 mg (57%) del compuesto del título del Ejemplo 7 en forma de un polvo de color blanquecino. ^1H RMN (d6-dmso): δ 9,40 (s ancho, 2H), 7,29-7,18 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 5H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H). EMBR $(EN)^+$: 389,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato



Parte A

8-[(1Z)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinacarboxilato de terc-butilo

A una solución de 18-corona-6 (7,6 g, 28,7 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano a -78ºC se le añadió (metoxicarbonilmetil)fosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (2,0 g, 6,31 mmol). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (12,6 ml de una solución 0,5 M en tolueno, 6,31 mmol) durante 15 min y la mezcla se agitó durante 30 min más a -78ºC. Después, se añadió 8-formil-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinacarboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 1, Parte B (1,5 g, 5,74 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla turbia resultante se agitó -78ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 6:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 1,7 g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,42-7,36 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 22,4 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,37-4,22 (m ancho, 1H), 4,14 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 3,10-2,98 (s ancho, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,18-2,05 (m ancho, 1H), 1,95-1,88 (s ancho, 1H), 1,42 (s ancho, 9H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Parte B

8-[1-bencil-4-(metoxicarbonil)-3-pirrolidinil]-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinacarboxilato de (±)-cis-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Parte D, 8-[(1Z)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinacarboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título. EMBR $(EN)^+$: 451,3 $(M+H)^+$.

Parte C

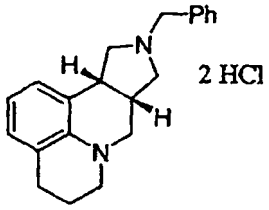
(+)-cis-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato

A una solución de 8-[1-bencil-4-(metoxicarbonil)-3-pirrolidinil]-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolina-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo (0,90 g, 2,00 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, produciendo 0,67 g de un aceite. Una porción de este material (50 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,08 ml, 0,16 mmol). Precipitó un sólido de la solución. El disolvente se decantó, el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 53 mg (55%) del compuesto del título del Ejemplo 8 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 319,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

(No está incluido en las reivindicaciones)

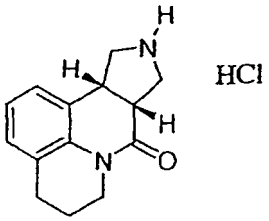
(±)-cis-10-bencil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, (±)-*cis*-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido [3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona del Ejemplo 8, Parte C se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 9 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,85-6,73 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, 1H), 4,07 (s ancho, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 305,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 10

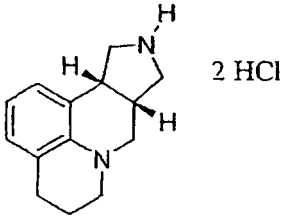
(±)-cis-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato



A una solución de (±)-*cis*-10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona del Ejemplo 8, Parte C (170 mg, 0,53 mmol) en 20 5 ml de tolueno se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,12 ml, 1,07 mmol) y la solución resultante se agitó a 110ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y el tolueno se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de metanol y se agitó a 65ºC durante 1 h. La reacción se enfrió y el metanol se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 de fase inversa, eluyendo con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se repartieron entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo 40 mg (32%) de la base libre. El residuo (40 mg, 0,17 mmol) se disolvió en éter y se añadió HCl 2 M en éter (0,085 ml, 0,17 mmol). El disolvente se decantó, el sólido restante se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 40 mg (86%) del compuesto del título del Ejemplo 10 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 7,16-7,10 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,10-4-00 (m, 2H), 3,85 (dd, 1H, J = 11,5, 1,3 Hz), 3,62-3,40 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 229,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 11

(±)-cis-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

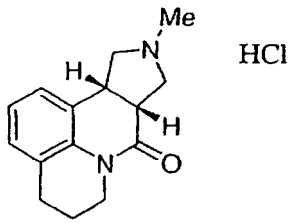


Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 4, Partes A-C, (±)-*cis*-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido [3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona, sal clorhidrato, del Ejemplo 10, se convirtió en el compuesto del título del

Ejemplo 11. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 9,50-9,30 (m ancho, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,57 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 3H), 3,18-3,00 (m, 4H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 215,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 12

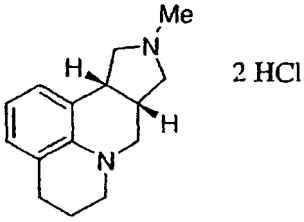
(±)-cis-10-metil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona, sal clorhidrato



Siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, (±)-*cis*-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona, sal clorhidrato, del Ejemplo 10, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 12. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 11,4 (s ancho, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,75-3,30 (m, 5H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 243,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 13

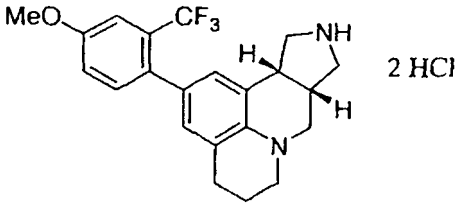
(±)-cis-10-metil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, (±)-*cis*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina, sal bis-clorhidrato, del Ejemplo 11, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 13. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 6,86-6,78 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,04 (t ap., 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,88-2,65 (m, 9H), 1,95-1,83 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 229,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 14

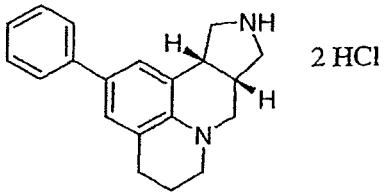
(±)-cis-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 7, Partes A-C, 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (+)-*cis*-*terc*-butilo, un intermedio del Ejemplo 11, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 14. EMBR (EN)$^+$: 389,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 15

(±)-cis-2-fenil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Parte A

2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (+)-cis-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, Parte A, 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo [3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo, un intermedio del Ejemplo 11, se convirtió en el compuesto del título en forma de un aceite. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 3H), 2,57-2,47 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Parte B

2-fenil-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (+)-cis-terc-butilo

A una solución de 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en 10 ml de tolueno se le añadieron ácido fenilborónico (34 mg, 0,28 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (10 mg, 0,03 mmol) y 4 ml de carbonato sódico acuoso 2 M. Esta mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 min y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título que se usó sin purificación. EMBR (EN)$^+$: 391,3 (M+H)$^+$.

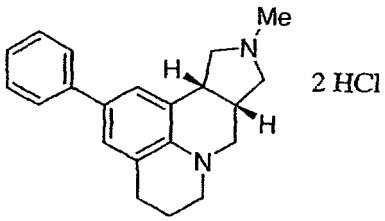
Parte C

(±)-cis-2-fenil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, Parte C, 2-fenil-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 15 en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 9,61 (s ancho, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 7,57-7,53 (d ap., 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (t ap., 2H, J = 7,5 Hz), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-2,97 (m, 5H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 291,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 16

(±)-cis-10-metil-2-fenil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

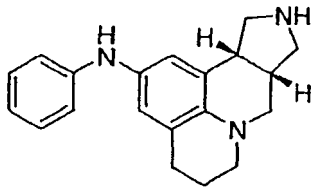


A una solución de (±)-*cis*-2-fenil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina, la base libre del Ejemplo 15, (20 mg, 0,07 mmol) en 2 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,010 ml, 0,11 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (37 mg, 0,17 mmol) y ácido acético glacial (1 gota). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se

secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,07 ml, 0,14 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 20 mg (77%) del compuesto del título del Ejemplo 16 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,35 (t ap., 2H, J = 7,5 Hz), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 9H), 1,97-1,85 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 305,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 17

(+)-cis-N-fenil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina



Parte A

2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo

Una solución de 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo del Ejemplo 15, Parte A (0,66 g, 1,68 mmol), benzofenona imina (0,37 g, 2,02 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (0,04 g, 0,07 mmol), t-butóxido sódico (0,40 g, 4,20 mmol) y Pd_2DBA_3 (0,015 g, 0,017 mmol) en 20 ml de tolueno desgasificado se calentó durante 3 h a 90ºC. La solución se enfrió y se filtró a través de una capa de gel de sílice y eluyendo con EtOAc. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se recogió en 50 ml de metanol, después se añadieron NaOAc (0,28 g, 3,36 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,35 g, 5,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de éter dietílico al 100% a EtOAc al 100%), produciendo el compuesto del título. EMBR (EN)$^+$: 330,4 (M+H)$^+$.

Parte B

2-anilino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo

Una solución de 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo (0,08 g, 0,25 mmol), bromobenceno (0,04 g, 0,27 mmol), BINAP (0,001 g, 0,0015 mmol), t-butóxido sódico, (0,06 g, 0,65 mmol) y Pd_2DBA_3 (0,0005 g, 0,0005 mmol) en 10 ml de tolueno desgasificado se calentó durante 16 h a 90ºC. La solución se enfrió y se filtró a través de una capa de gel de sílice y eluyendo con EtOAc. Los volátiles se retiraron a presión reducida, produciendo el compuesto del título que se usó sin purificación. EMBR (EN)$^+$: 406,4 (M+H)$^+$.

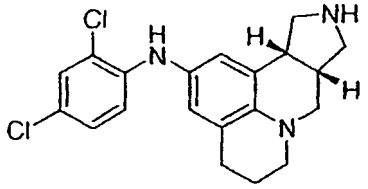
Parte C

(±)-cis-N-fenil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina

A una solución de 2-anilino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo (80 mg, 0,20 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y se repartieron entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo 15 mg (23%) del compuesto del título del Ejemplo 17. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,18 (t ap., 2H, J = 7,8 Hz), 6,84 (d ap., 2H, J = 8,0 Hz), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,55 (m ancho, 6H), 2,05-1,93 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 306,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 18

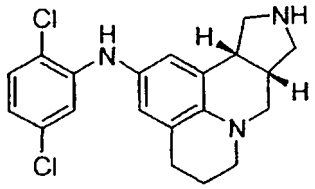
(±)-cis-N-(2,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina



Usando 2,4-dicloro-1-bromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis*-*terc*-butilo, del Ejemplo 17, Parte A, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 18. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,28 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,70 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,55-3,26 (m, 4H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

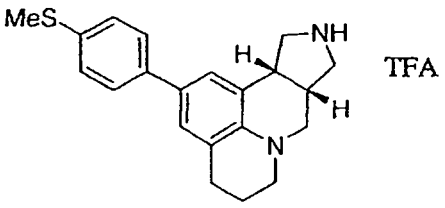
(±)-cis-N-(2,5-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina



Usando 2,5-dicloro-1-bromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis*-*terc*-butilo, del Ejemplo 17, Parte A, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 19. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H, J = 8,4, 2,6 Hz), 5,87 (s, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,21 (c, 1H, J = 7,6 Hz), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H, J = 11,0, 4,7 Hz), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 4H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

(±)-cis-2-[4-(metilsulfanil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético

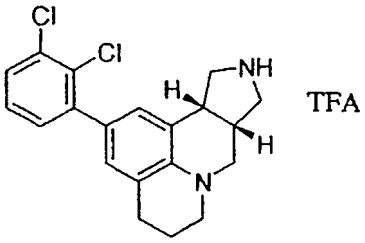


A una solución de 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-*cis*-*terc*-butilo del Ejemplo 15, Parte A (0,05 g, 0,13 mmol) en 4 ml de tolueno y 2 ml de carbonato sódico acuoso 2 M se le añadió ácido 4-(tiometoxi)fenilo borónico (0,043 g, 0,26 mmol). La mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante 15 min, después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (10 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se agitó a 80ºC durante una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó en un tubo de gel de sílice precargado (elución con hexanos a 1:1 de hexanos/acetato de etilo) para retirar el catalizador y el ácido borónico en exceso. El residuo se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 10 mg (23%) del compuesto

del título del Ejemplo 20. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 8,80 (s ancho, 2H), 7,49 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 4H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 337,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 21

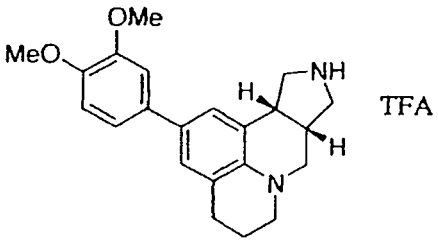
(±)-cis-2-(2,3-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 2,3-diclorofenilo borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo del Ejemplo 15, Parte A, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 21. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 8,95 (s ancho, 2H), 7,54 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,80-3,65 (m, 2H); 3,50-3,38 (m, 2H), 3,18-2,98 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 359,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 22

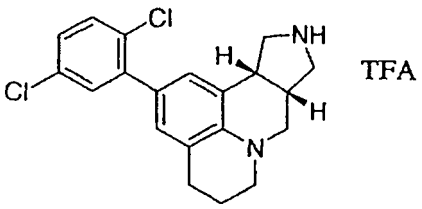
(±)-cis-2-(3,4-dimetoxifenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 3,4-dimetoxifenil borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo del Ejemplo 15, Parte A, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 22. EMBR (EN)$^+$: 351,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 23

(±)-cis-2-(2,5-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético

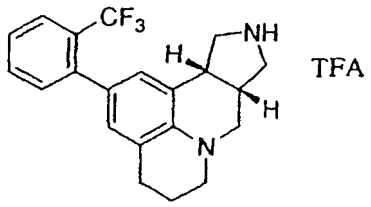


Usando ácido 2,5-diclorofenilo borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo del Ejemplo 15, Parte A, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 23. ^{1}H RMN (d6-dmso): δ 8,95 (s ancho,

2H), 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,04 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,24-3,10 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 359,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

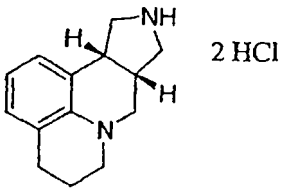
(+)-cis-2-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 2-(trifluorometil)fenilo borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8a,9,12,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis*-*terc*-butilo del Ejemplo 15, Parte A, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 24. EMBR $(EN)^+$: 359,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25

(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Parte A

5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolina-6-carboxilato de etilo

A una solución de 8-formil-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinacarboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 1, Parte B (17,0 g, 65,0 mmol) en 300 ml de benceno en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark y un condensador se le añadieron malonato de dietilo (10,4 g, 65 mmol), piperidina (0,61 g, 7,14 mmol) y ácido benzoico (0,79 g, 6,5 mmol). La solución resultante se agitó a 80ºC durante 24 h con recolección de agua en el purgador Dean-Stark. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo 25,1 g de un intermedio diéster. Este material se disolvió en 160 ml de cloruro de metileno y después se añadió 40 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, $NaHCO_3$ ac. sat y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, dando un sólido. Este material se trituró con hexano, se filtró y se secó, produciendo 14,4 g (86%) del compuesto del título de la Parte A en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 7,4, 1,1 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,40 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,19 (t ap., 2H, J = 5,9 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Parte B

10-bencil-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-8a (8H)-carboxilato de (+)-cis etilo

A una solución de 5-oxo-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-6-carboxilato de etilo (25,0 g, 97 mmol) en 400 ml de cloruro de metileno se le añadieron *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (46,1 g, 194 mmol) y ácido trifluoroacético (2,22 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en 4:1 de hexano/acetato de etilo, produciendo 36,6 g (96%) del compuesto del título de la Parte B en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,20 (m, 5H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,97-6,88

(m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,57 (ABc, 2H, J_{AB} = 10,2 Hz), 3,17 (t ap., 1H, J = 8,8 Hz), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,49 (t ap., 1H, J = 9,5 Hz), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Parte C

(±)-cis 10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-8(8aH)-ona

A una solución de 10-bencil-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-8a(8H)-carboxilato de (±)-*cis* etilo (36,6 g, 93,7 mmol) en 400 ml de 1,4-dioxano se le añadieron 400 ml de HCl 3 M y la mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 24 h. El dioxano y la mayor parte del agua se retiró al vacío, el residuo se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, produciendo 28,0 g (94%) del compuesto del título de la Parte C, que era lo suficientemente puro para usarse sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,25-7,15 (m, 5H), 6,93-6,78 (m, 3H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H, J = 9,7, 8,3 Hz), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H, J = 9,5, 5,1 Hz), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,32 (t ap., 1H, J = 9,4 Hz), 1,92-1,82 (m, 2H).

Parte D

8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

A una botella agitadora Parr que se había purgado con nitrógeno se le añadieron catalizador de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (9,0 g), 250 ml de etanol absoluto, (+)-cis 10-bencil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-8(8a*H*)-ona (28,0 g, 88,0 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (21,1 g, 96,8 mmol). Esta mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de 413,86 kPa (60 psi) de hidrógeno durante 24 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío, produciendo 28,8 g (99%) del compuesto del título de la Parte D, que era lo suficientemente puro para usarse sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,07-7,00 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,80-3,57 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,44 y 1,41 (dos s, 9H).

Parte E

5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

A una solución de 8-oxo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo (28,8 g, 87,7 mmol) en 400 ml de tetrahidrofurano a 0ºC se le añadió complejo borano-THF (438 ml de una solución 1 M en THF, 438 mmol) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de metanol (100 ml) y después los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo sólido se trituró con hexano, se filtró y se secó, produciendo 23,5 g (85%) del compuesto del título de la Parte E en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,86-6,80 (m, 2H), 6,57 (t, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,25-2,75 (solapamiento m, 7H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Parte F

(8aS,11aR)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de terc-butilo y (8aR,11aS)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de terc-butilo

La mezcla racémica 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo (23,5 g) de la Parte E se separó en una columna de HPLC chiralcel OD (acetonitrilo al 5%/isopropanol al 5%/CO_2 supercrítico al 90%, temperatura ambiente, caudal = 2,0 ml/min, detección 250 nM), produciendo 10,0 g de (8a*S*,11a*R*)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (>99% de ee) en forma del primer pico de elución (tiempo de retención de 11,8 min) y 9,5 g de (8a*R*,11a*S*)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (>99% de ee) en forma del segundo pico de elución (tiempo de retención de 14,1 min).

Parte G

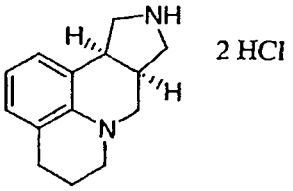
(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

A una solución de (8a*S*,11a*R*)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,32 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre cloroformo e hidróxido potásico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo la base libre en forma de un aceite. Este residuo (60 mg, 0,28 mmol) se disolvió

en 1 ml de etanol absoluto y 5 ml de éter, después se añadió HCl 2 M en éter (0,40 ml, 0,80 mmol) y precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 47 mg (51%) del compuesto del título del Ejemplo 25 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,70-9,35 (m ancho, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,57 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,18-2,97 (m, 4H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 215,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 26

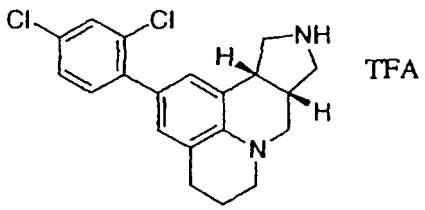
(8aS,11aS)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, Parte G, (8a*R*,11a*S*)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido [3,2,2-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 25, Parte F, se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 26. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,70-9,35 (m ancho, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,57 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,18-2,97 (m, 4H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 215,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 27

(8aR,11aR)-2-(2,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Parte A

(8aS,11aR)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (8a*S*,11a*R*)-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 25, Parte F (5,0 g, 15,9 mmol) en 100 ml de *N*,*N*-dimetilformamida a-20ºC se le añadió N-bromosuccinimida (3,11 g, 17,5 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a -20ºC durante 3 h y después se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron al vacío, produciendo 6,0 g (95%) del compuesto del título de la Parte A que se usó sin purificación.

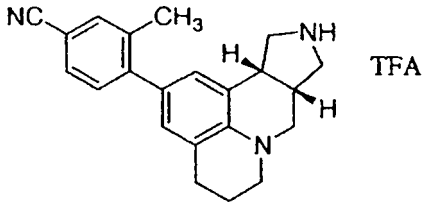
Parte B

(8aR,11aR)-2-(2,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético

Usando ácido 2,4-diclorofenilo borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, (8a*S*, 11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 27. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,02 (s ancho, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,50-3,27 (m, 5H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,82 (t ap., 1H, J = 9,4 Hz), 2,73-2,60 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 359,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 28

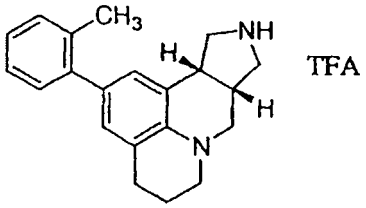
4-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-il]-3-metilbenzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 2-metil-4-cianobencenoborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, (8a*S*,11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 27, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 28. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,85 (s ancho, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 5H), 2,87 (dd, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 330,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 29

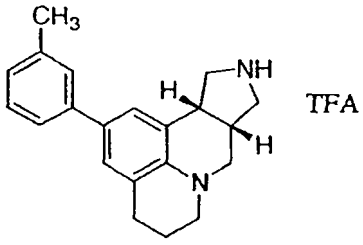
(8aR,11aR)-2-(2-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido *o*-tolilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, (8a*S*,11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 27, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 29. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,00 (s ancho, 2H), 7,20-7,03 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 5H), 2,79 (dd, 1H), 2,74-2,65 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 305,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 30

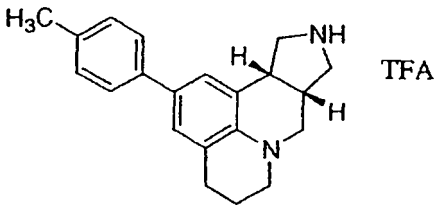
(8aR,11aR)-2-(3-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido *m*-tolilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, (8a*S*,11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 27, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 30. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,83 (s ancho, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 305,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 31

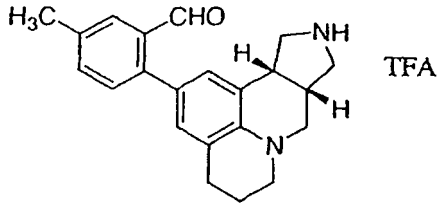
(8aR,11aR)-2-(4-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido *p*-tolilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, (8a*S*,11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 27, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 31. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,83 (s ancho, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,14 (s, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 305,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 32

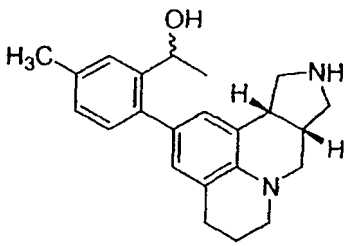
2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-il]-5-metilbenzaldehído, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 2-formil-4-metilbencenoborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, (8a*S*,11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 27, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 32. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,91 (s, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,91 (t ap., 1H), 2,81-2,69 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 333,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 33

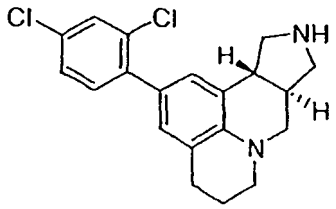
{2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-il]-5-metilfenil}metanol



A una solución de 2-[(8a*R*,11a*R*)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-2-il]-5-metilbenzaldehído, sal del ácido trifluoroacético del Ejemplo 32 (65 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano a 0ºC se añadió bromuro de metil magnesio (1,3 ml de una solución 3 M en THF, 3,9 mmol). La reacción se agitó a 0ºC durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio ac. sat. y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 33 en forma de una mezcla de diastereómeros en el centro del alcohol. EMBR (EN)$^+$: 349,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 34

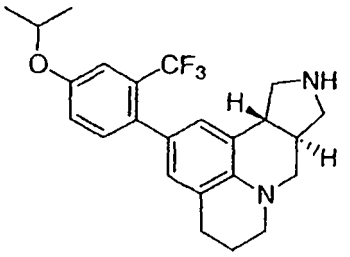
(±)-trans 2-(2,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina



Una solución de 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-trans *terc*-butilo del Ejemplo 7, Parte A (55 mg, 0,139 mmol), $Ba(OH)_2$-8 H_2O (70 mg, 0,222 mmol) y ácido 2,4-diclorofenilo borónico (35 mg, 0,181 mmol) en DME (3 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con argón a una temperatura cercana a la temperatura de reflujo. La solución se enfrió a ta y se añadió en una sola porción una mezcla de PPh_3 sólido (5,5 mg, 20,9 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mg, 6,95 mmol). La solución se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera positiva de argón durante 4 h. Después de que se consumiera el bromuro de partida, el DME se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, dando un aceite dorado (80 mg de peso en bruto). El producto en bruto se purificó en una columna de sílice Redipak (5 g) usando un gradiente de elución de EtOAc al 5%-33% en hexanos. La evaporación de las fracciones que contenían producto como se identificó por TLC dio el intermedio de biarilo Protegido con N-Boc en forma de una espuma de color blanco (44 mg, al 69%). La indolina N-Boc protegida (44 mg, 95,8 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (9,0 ml) y se enfrió a 0ºC en atmósfera de N_2. A la solución en agitación enfriada se le añadió en una sola porción ácido trifluoroacético puro (TFA) mediante una jeringa. La reacción se agitó a 0ºC durante 2 h seguido de análisis por TLC. Cuando todo el material del *N*-Boc protegido se había consumido, la solución se basificó a pH >10 con NaOH 3 N. El producto se extrajo en CH_2Cl_2, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando la base libre en bruto. La base libre en bruto se purificó por HPLC semi-preparativa (Dynamax 60 Å, C-18) usando una fase móvil isocrática de 50:50:0,05 v/v/v de agua:acetonitrilo:TFA. El compuesto del título del Ejemplo 34 se obtuvo en forma de un semi-sólido de color amarillo (26 mg, al 76%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (m, 1H), 1,26 (s ancho, 2H), 1,91-1,94 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,72 (s ancho, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,0-3,5 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,83 (s ancho, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,42 (s, 1H). EMBR (EN)$^+$: 359 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

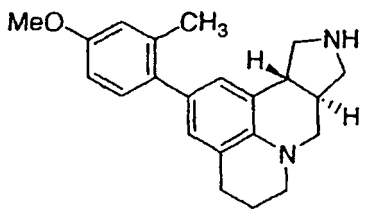
(±)-trans 2-[4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c] quinolina



Usando ácido 2-trifluorometil-4-isopropoxifenilo borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 34, 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-trans *terc*-butilo del Ejemplo 7, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 35 en forma de un semi-sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (s, 1H), 1,30 (d, 6H, J = 6,1 Hz), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,96 (t, 1H, J = 7 Hz), 3,23 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,57 (t, 1H, J = 7 Hz), 4,58 (sept, 1H, J = 6,1 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 2,5, 8,4 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,24 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 417 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

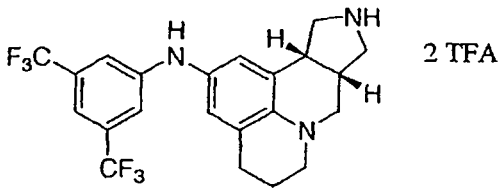
(+)-trans 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina



Usando ácido 2-metil-4-metoxifenilo borónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 34, 2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-trans *terc*-butilo del Ejemplo 7, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 36 en forma de un semi-sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (s, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 4H), 2,98 (t, 1H, J = 7 Hz), 3,22 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,38 (t, 1H, J = 7 Hz), 3,60 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,77 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz). EMBR (EN)$^+$: 335 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

(8aR,11aR)-N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Parte A

(8aS,11aR)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8H)-carboxilato de terc-butilo

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Parte A, (8a*S*,11a*R*)-2-bromo-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título de la Parte A en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,28 (s ancho, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J = 11,1, 6,4 Hz), 3,35-2,55 (solapamiento m, 10H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

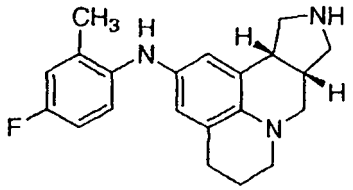
Parte B

(8aR,11aR)-N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirro-lo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

Usando 3,5-bis(trifluorometil)bromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 37. EMBR (EN)$^+$: 442,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

(8aR,11aR)-N-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

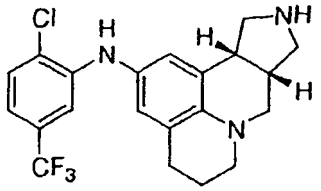


2 TFA

Usando 2-bromo-5-fluorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 38. EMBR (EN)$^+$: 338,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 39

(8aR,11aR)-N-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

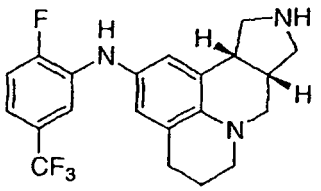


2 TFA

Usando 3-bromo-4-clorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 39. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,89 (s ancho, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,58-3,32 (m, 4H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 408,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 40

(8aR,11aR)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

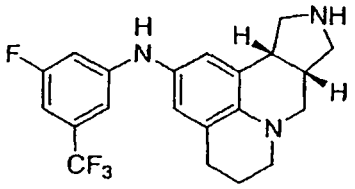


2 TFA

Usando 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 40. ^{1}H RMN (dmso-D_6) (todas las señales muy anchas) δ: 8,88 (s ancho, 2H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,77 (s ancho, 1H), 6,65 (s ancho, 1H), 3,85-3,57 (m, 3H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 392,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 41

(8aR,11aR)-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

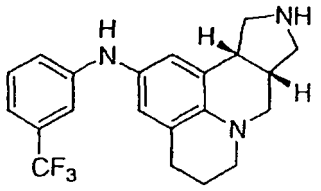


2 TFA

Usando 3-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 41. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,89 (s ancho, 2H), 8,33 (s, 1H), 6,85-6,60 (m, 5H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 392,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42

(8aR,11aR)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

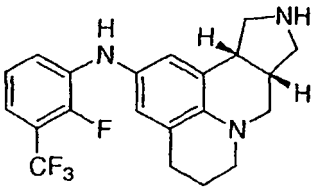


2 TFA

Usando 3-bromobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 42. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,01 (s, 2H), 7,28 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

(8aR,11aR)-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

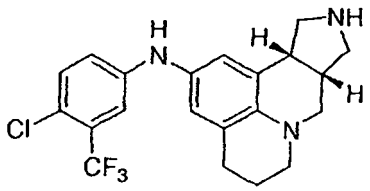


2 TFA

Usando 3-bromo-2-fluorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 43. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 7,77 (s, 2H), 7,19 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,92 (t ap., 1H, J = 6,4 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 392,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

(8aR,11aR)-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

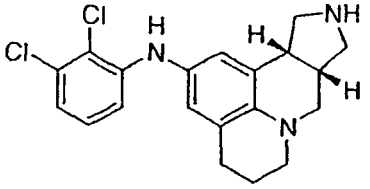


2 TFA

Usando 5-bromo-2-clorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 44. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,02 (s ancho, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,08-2,91 (m, 5H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 408,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 45

(8aR,11aR)-N-(2,3-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

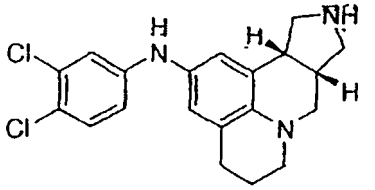


2 TFA

Usando 1-bromo-2,3-diclorobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 45. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,98 (s ancho, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,10-2,93 (m, 5H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 46

(8aR,11aR)-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

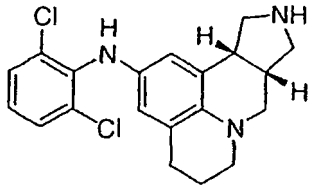


2 TFA

Usando 1-bromo-3,4-diclorobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 46. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,98 (s ancho, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,78-6,70 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,08-2,92 (m, 5H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 47

(8aR,11aR)-N-(2,6-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

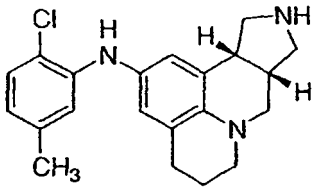


2 TFA

Usando 1-bromo-2,6-diclorobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 47. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,00 (s ancho, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,60-3,30 (m, 3H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 48

(8aR,11aR)-N-(2-cloro-5-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

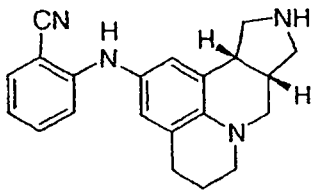


2 TFA

Usando 3-bromo-4-clorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 48. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,00 (s ancho, 2H), 7,12 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4 Hz), 3,50-3,30 (m, 3H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 355,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 49

2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-ilamino]benzonitrilo, sal del ácido bis-trifluoroacético

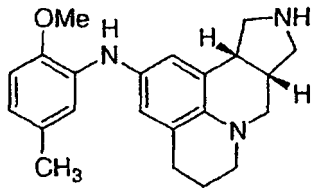


2 TFA

Usando 2-bromobenzonitrilo y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 49. EMBR (EN)$^+$: 331,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 50

(8aR,11aR)-N-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

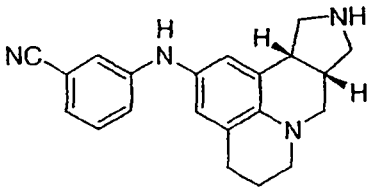


2 TFA

Usando 3-bromo-4-metoxitolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 50. EMBR (EN)$^+$: 350,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 51

3-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-ilamino]benzonitrilo, sal del ácido bis-trifluoroacético

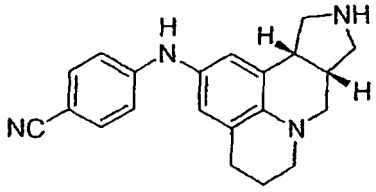


2 TFA

Usando 3-bromobenzonitrilo y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 51. EMBR (EN)$^+$: 331,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 52

4-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-ilamino]benzonitrilo, sal del ácido bis-trifluoroacético

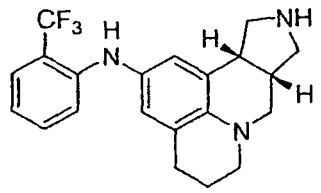


2 TFA

Usando 4-bromobenzonitrilo y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 52. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,95 (s ancho, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,70-3,30 (m, 3H), 3,07-2,92 (m, 5H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 331,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 53

(8aR,11aR)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

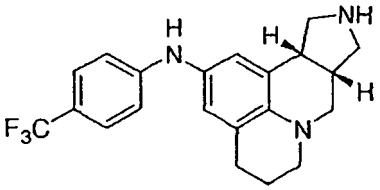


2 TFA

Usando 2-bromobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 53. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,95 (s ancho, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,77 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 5H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 54

(8aR,11aR)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

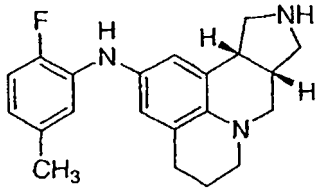


2 TFA

Usando 4-bromobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 54. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,00 (s ancho, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 5H), 2,75-2,60 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 55

(8aR,11aR)-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

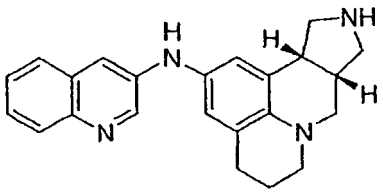


2 TFA

Usando 3-bromo-4-fluorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 55. EMBR (EN)$^+$: 338,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 56

(8aR,11aR)-N-(3-quinolinil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

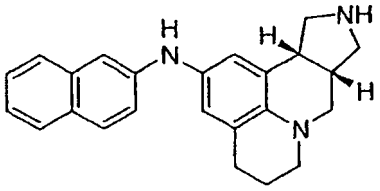


2 TFA

Usando 3-bromoquinolina y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 56. EMBR (EN)$^+$: 357,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 57

(8aR,11aR)-N-(2-naftil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

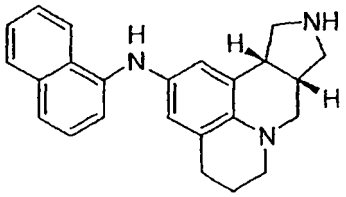


2 TFA

Usando 2-bromonaftaleno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 57. EMBR (EN)$^+$: 356,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 58

(8aR,11aR)-N-(1-naftil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

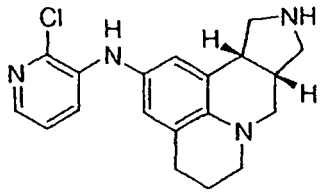


2 TFA

Usando 1-bromonaftaleno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 58. EMBR (EN)$^+$: 356,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 59

(8aR,11aR)-N-(2-cloro-3-piridinil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

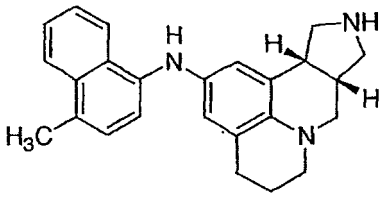


2 TFA

Usando 3-bromo-2-cloropiridina y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 59. EMBR (EN)$^+$: 341,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 60

(8aR,11aR)-N-(4-metil-1-naftil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

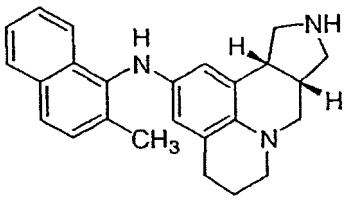


2 TFA

Usando 1-bromo-4-metilnaftaleno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 60. EMBR (EN)$^+$: 370,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 61

(8aR,11aR)-N-(2-metil-1-naftil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

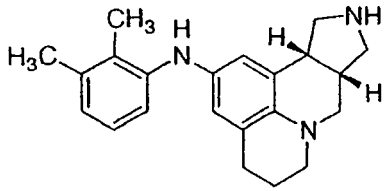


2 TFA

Usando 1-bromo-2-metilnaftaleno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 61. EMBR (EN)$^+$: 370,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 62

(8aR,11aR)-N-(2,3-dimetilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

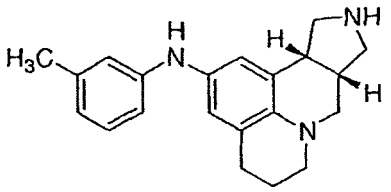


2 TFA

Usando 3-bromo-o-xileno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 62. EMBR (EN)$^+$: 334,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63

(8aR,11aR)-N-(3-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

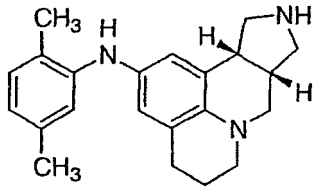


2 TFA

Usando 3-bromotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 63. EMBR (EN)$^+$: 320,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64

(8aR,11aR)-N-(2,5-dimetilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

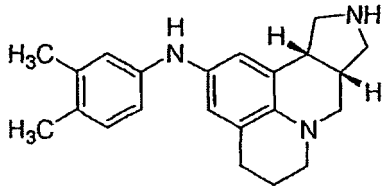


2 TFA

Usando 2-bromo-*p*-xileno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 64. EMBR (EN)$^+$: 334,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65

(8aR,11aR)-N-(3,4-dimetilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

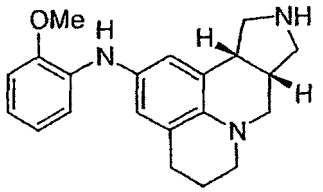


2 TFA

Usando 4-bromo-o-xileno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 65. EMBR (EN)$^+$: 334,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 66

(8aR,11aR)-N-(2-metoxifenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

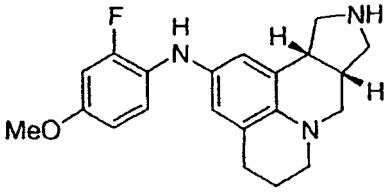


2 TFA

Usando 2-bromoanisol y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 66. EMBR (EN)$^+$: 336,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 67

(8aR,11aR)-N-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

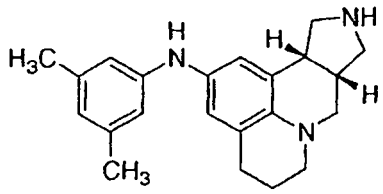


2 TFA

Usando 4-bromo-2-fluoroanisol y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 67. ^{1}H RMN (dmso-D_6) (todas las señales anchas) δ: 8,85 (s ancho, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,43 (s ancho, 1H), 6,37 (s ancho, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,65-3,30 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 354,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 68

(8aR,11aR)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

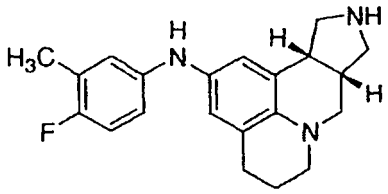


2 TFA

Usando 5-bromo-*m*-xileno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 68. EMBR $(EN)^+$: 334,4 $(M+H)^+$,

Ejemplo 69

(8aR,11aR)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

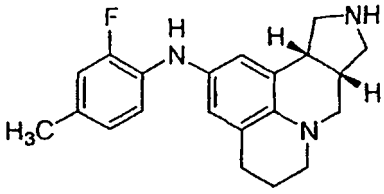


2 TFA

Usando 5-bromo-2-fluorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 69. EMBR $(EN)^+$: 338,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

(8aR,11aR)-N-(2-fluoro-4-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético.

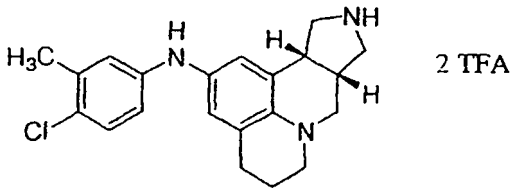


2 TFA

Usando 4-bromo-3-fluorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 70. ^{1}H RMN (dmso-D_6) (todas las señales anchas) δ: 8,98 (s ancho, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,60 (s ancho, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 338,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71

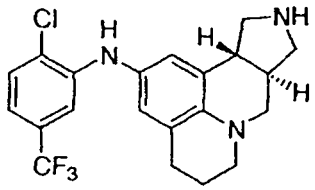
(8aR,11aR)-N-(4-cloro-3-metilfenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 5-bromo-2-clorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 71. EMBR (EN)$^+$: 354,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 72

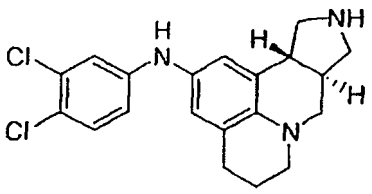
(±)-trans-N-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina



Una solución de 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-trans *terc*-butilo (100 mg, 0,304 mmol), *terc*-butóxido sódico (58 mg, 0,608 mmol) y 3-bromo-4-clorobenzotrifluoruro (95 mg, 0,365 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se desgasificó con argón a 85ºC durante 15 min. La solución se enfrió ligeramente y a la solución se le añadió una mezcla de $Pd_2(dba)_3$ sólido (5,6 mg, 6,1 mmol) y BINAP sólido (11 mg, mmol). El matraz se tapó a presión positiva de Ar y el calentamiento se continuó a 85ºC durante una noche. Después de que se completara la reacción como se evidenció por la falta de anilina de partida mediante análisis por TLC, la solución se enfrió y se diluyó con éter. La suspensión de color rojo se filtró a través de Celite 521® y se concentró a presión reducida, dando la biarilamina protegida con *N*-Boc en bruto en forma de un aceite de color rojo (101 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en la unidad Isco Combiflash usando un cartucho RediSep de 10 g y un gradiente de elución de acetato de etilo en hexanos del 5% al 75%. Una solución de CH_2Cl_2 (4 ml) del producto *N*-Boc protegido se enfrió a 0ºC y se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (250 ml). La desaparición del material Protegido con N-Boc se siguió de análisis por TLC (1:1 de hexanos:EtOAc) durante 8 h. Después, la solución de TFA se basificó con NaOH 3 N a pH >12 y se extrajo con CH_2Cl_2. Las evaporaciones de los extractos dieron 21 mg del compuesto del título del Ejemplo 72 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (s a, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,90 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 3,29 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,51 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 5,96 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,34 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 408 (M+H)$^+$.

Ejemplo 73

(±)-trans-N-(3,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina

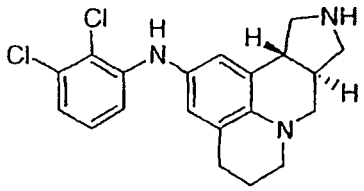


Usando 3,4-diclorobromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 72, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8H)-carboxilato de (+)-*trans terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 73 en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 1,25 (s a, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 2,90 (t, 1H, *J* = 9,7 Hz), 3,10-3,50 (m, 5H), 3,54 (t, 1H, *J* = 9,7 Hz), 5,34 (s a, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 7,16 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz). EMBR (EN)$^+$: 374 (M+H)$^+$.

Ejemplo 74

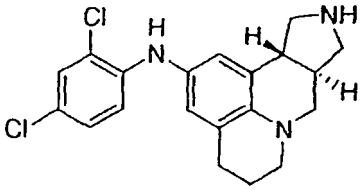
(±)-trans-N-(2,3-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina



Usando 2,3-diclorobromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 72, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8H)-carboxilato de (±)-trans *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 74 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s a, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,95 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz), 3,30-3,55 (m, 5H), 3,54 (dd, 1H, *J* = 9,5, 7,0 Hz), 5,93 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz). EMBR (EN)$^+$. 374 (M+H)$^+$.

Ejemplo 75

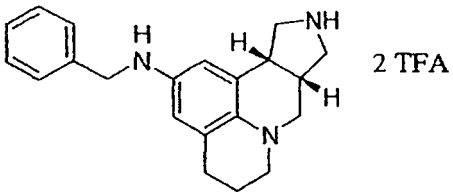
(±)-trans-N-(2,4-diclorofenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina



Usando 2,4-diclorobromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 72, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-c]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-trans *terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 75 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s a, 1H), 1,70-1,90 (s a, 1H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 4H), 2,91 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,54 (m, 1H), 5,78 (s a, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,25 (s, 1H). EMBR (EN)$^+$: 374 (M+H)$^+$.

Ejemplo 76

(±)-cis-N-bencil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

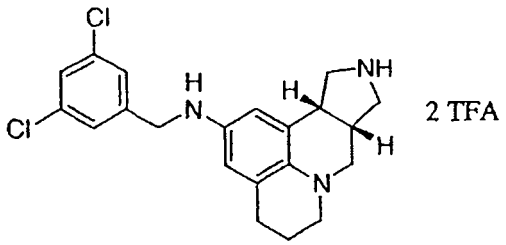


A una solución de 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis*-*terc*-butilo del Ejemplo 17, Parte B (80 mg, 0,24 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron benzaldehído (28 mg, 0,26 mmol), tamices moleculares de 4 Å picados y tres gotas de ácido acético glacial. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (76 mg, 0,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se interrumpió mediante la adición de hidróxido de amonio ac. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se

concentró. El residuo se recogió en 10 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%), produciendo el compuesto del título del Ejemplo 76 en forma de un polvo. EMBR $(EN)^+$: 320,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

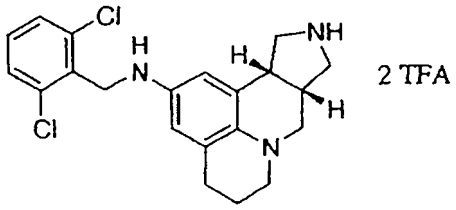
(±)-cis-N-(3,5-diclorobencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 3,5-diclorobenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo del Ejemplo 17, Parte B se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 77 en forma de un polvo. ^1H RMN (dm-so-D_6) (todas las señales anchas) δ: 8,85 (s ancho, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 6,14 (s ancho, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,05-2,75 (m, 5H), 2,70-2,50 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 388,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

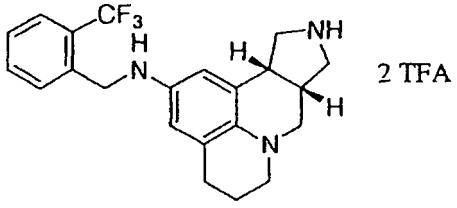
(±)-cis-N-(2,6-diclorobencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,6-diclorobenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, 2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis-terc*-butilo del Ejemplo 17, Parte B se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 78 en forma de un polvo. EMBR $(EN)^+$: 388,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

(8aR,11aR)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

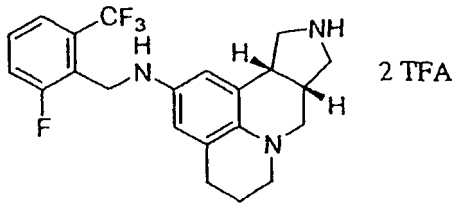


Usando 2-trifluorometilbenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del

Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 79 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 388,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 80

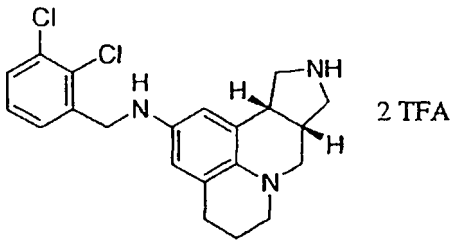
(8aR,11aR)-N-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2-fluoro-6-trifluorometilbenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 80 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 406,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 81

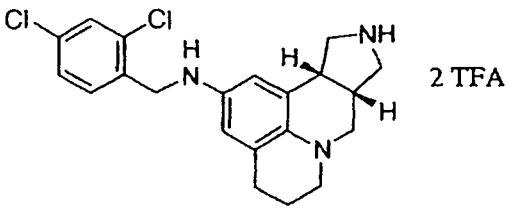
(8aR,11aR)-N-(2,3-diclorobencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,3-diclorobenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 81 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 388,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 82

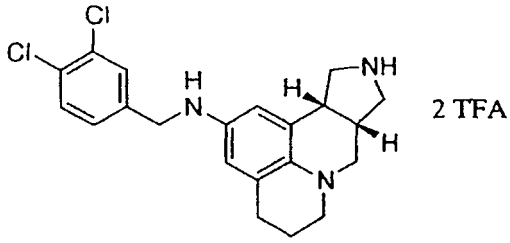
(8aR,11aR)-N-(2,4-diclorobencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,4-diclorobenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 82 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 388,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 83

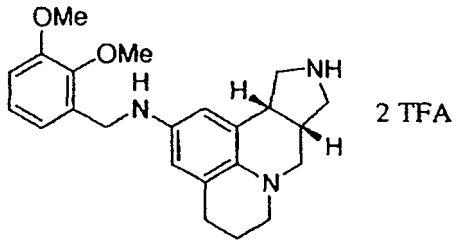
(8aR,11aR)-N-(3,4-diclorobencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 3,4-diclorobenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 83 en forma de un polvo. ^{1}H RMN (de base libre) ($CDCl_3$) δ: 7,47 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (dd, 1H), 6,23 (s ap., 1H), 6,20 (s ap., 1H), 4,21 (s, 2H), 3,41-3,28 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 388,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

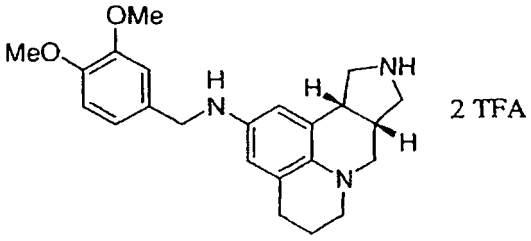
(8aR,11aR)-N-(2,3-dimetoxibencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,3-dimetoxibenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 84 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 380,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

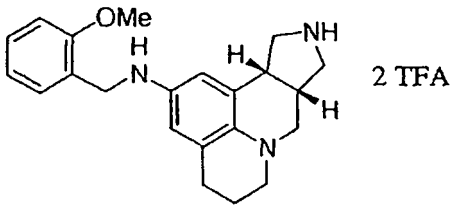
(8aR,11aR)-N-(3,4-dimetoxibencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 3,4-dimetoxibenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 85 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 380,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

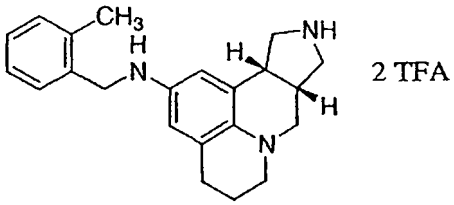
(8aR,11aR)-N-(2-metoxibencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2-metoxibenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 86 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 350,5 (M+H)$^+$.

Ejemplo 87

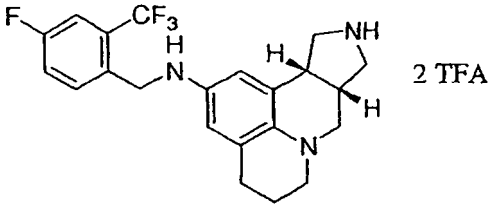
(8aR,11aR)-N-(2-metilbencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando *o*-tolualdehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 87 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 334,5 (M+H)$^+$.

Ejemplo 88

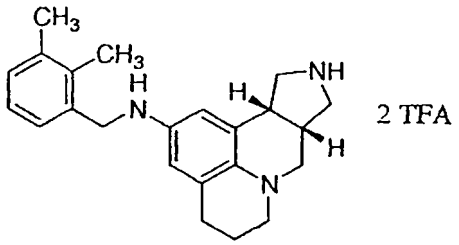
(8aR,11aR)-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 4-fluoro-2-trifluorometilbenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 88 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 406,5 (M+H)$^+$.

Ejemplo 89

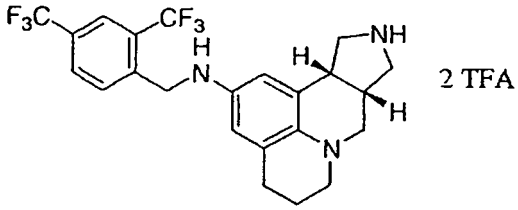
(8aR,11aR)-N-(2,3-dimetilbencil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,3-dimetilbenzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 89 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 348,5 (M+H)$^+$.

Ejemplo 90

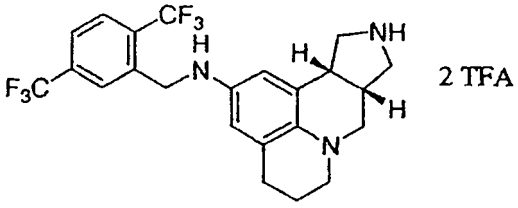
(8aR,11aR)-N-[2,4-bis(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,4-bis(trifluorometil)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 90 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 456,5 (M+H)$^+$.

Ejemplo 91

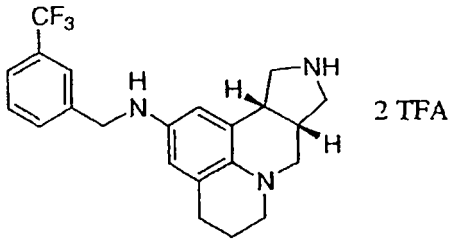
(8aR,11aR)-N-[2,5-bis(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2,5-bis(trifluorometil)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 91 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 456,5 (M+H)$^+$.

Ejemplo 92

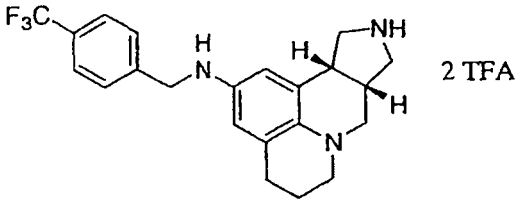
(8aR,11aR)-N-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 3-(trifluorometil)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 92 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 388,5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

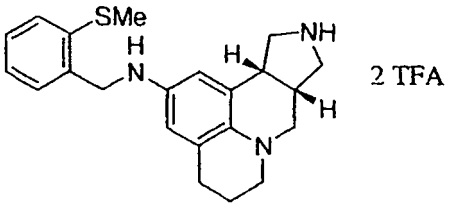
(8aR,11aR)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 4-(trifluorometil)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 93 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 388,5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94

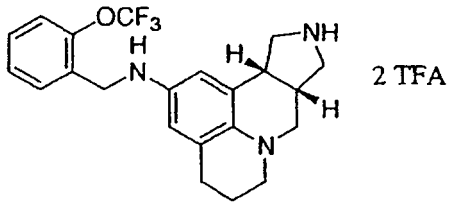
(8aR,11aR)-N-[2-(metiltio)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2-(metiltio)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 94 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 366,5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95

(8a<u>R</u>,11a<u>R</u>)-<u>N</u>-[2-(trifluorometoxi)bencil]-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4<u>H</u>-pirido[3,2,1-<u>ij</u>]pirrolo[3,4-<u>c</u>]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético

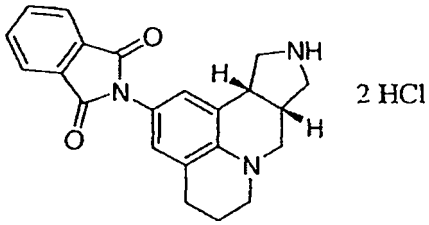


2 TFA

Usando 2-(trifluorometoxi)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 37, Parte A se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 95 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 404,5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

2-[(8a<u>R</u>,11a<u>R</u>)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4<u>H</u>-pirido[3,2,1-<u>ij</u>]pirrolo[3,4-<u>c</u>]quinolin-2-il]-1<u>H</u>-isoindol-1,3(2<u>H</u>)-diona, sal del ácido bis-clorhídrico

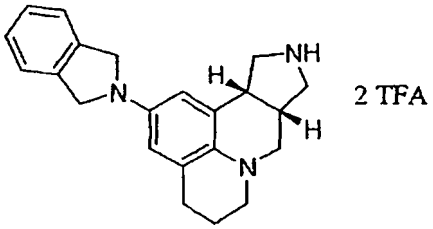


2 HCl

A una solución (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 37, Parte A (150 mg, 0,46 mmol) en 10 ml de tolueno se le añadió anhídrido ftálico (70 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a 110ºC durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo un intermedio de imida. EMBR (EN)$^+$: 460,4 $(M+H)^+$. Una porción de este material (50 mg, 0,11 mmol) se agitó en 4 ml de HCl 2 M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter y se secó, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 96 en forma de un polvo. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,50 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 7,97-7,83 (m, 4H), 6,98 (s, H), 6,87 (s, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 360,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

(8a<u>R</u>,11a<u>R</u>)-2-(1,3-dihidro-2<u>H</u>-isoindol-2-il)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4<u>H</u>-pirido[3,2,1-<u>ij</u>]pirrolo[3,4-<u>c</u>]quinolina, sal del ácido bis-trifluoroacético



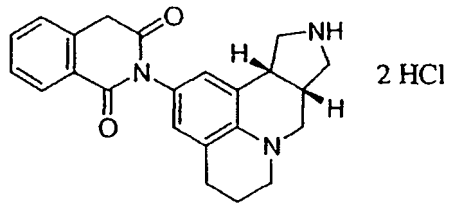
2 TFA

A una solución del intermedio de imida del Ejemplo 96 (120 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadió complejo borano-THF (2,7 ml de borano 1 M en THF, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a 70ºC durante 3 h, después se enfrió a 0ºC y se inactivó mediante la adición lenta de metanol. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo se recogió en 10 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío.

El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%), produciendo el compuesto del título del Ejemplo 97 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 332,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

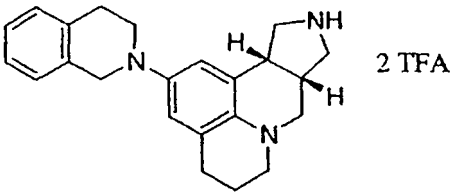
2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,2-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-il]-1,3(2H,4H)-isoquinolinadiona, sal del ácido bis-clorhídrico



A una solución de (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 37, Parte A (150 mg, 0,46 mmol) en 10 ml de tolueno se le añadió anhídrido homoftálico (75 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a 110ºC durante 24 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo un intermedio de imida. EMBR (EN)$^+$: 474,5 $(M+H)^+$. Una porción de este material (50 mg, 0,11 mmol) se agitó en 4 ml de HCl 2 M en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter y se secó, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 98 en forma de un polvo. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 9,54 (s ancho, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,50-7,35 (m, 2H), 6,76 (s, H), 6,66 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 374,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

(8aR,11aR) - 2-(3,4 - dihidro - 2 (1H) - isoquinolinil) - 5,6,8,8a,9,10,11,11a - octahidro - 4H-pirido [3,2,1-ij]pirrolo [3,4-c]quinolina, sal del ácido bis-trifluoroacético

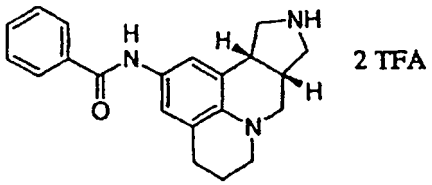


A una solución del intermedio de imida del Ejemplo 98 (100 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadió complejo de borano-THF (2,2 ml de borano 1 M en THF, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a 70ºC durante 3 h, después se enfrió a 0ºC y se inactivó mediante la adición lenta de metanol. La solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo se recogió en 10 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%), produciendo el compuesto del título del Ejemplo 99 en forma de un polvo. EMBR (EN)$^+$: 346,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

(No está incluido en las reivindicaciones)

N-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-il]benzamida, bis-sal del ácido trifluoroacético

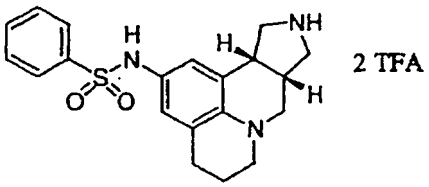


A una solución de (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10 (8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 37, Parte A (111 mg, 0,34 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron cloruro de benzoílo (52 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo un intermedio de amida. EMBR $(EN)^+$: 434,4 $(M+H)^+$. Este intermedio se recogió en 10 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%), produciendo el compuesto del título del Ejemplo 100 en forma de un polvo. ^1H RMN (dmso-D_6) δ: 9,88 (s, 1H), 8,89 (s ancho, 2H), 7,86 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,28 (s, H), 7,16 (s, 1H), 3,50-3,32 (m, 4H), 3,07-2,90 (m, 5H), 2,77-2,62 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 334,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101

(No está incluido en las reivindicaciones)

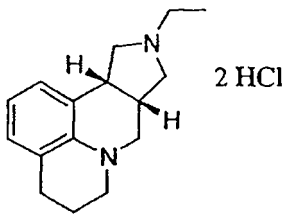
N-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-il]bencenosulfonamida, sal del ácido bis-trifluoroacético



A una solución de (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10 (8*H*)-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 37, Parte A (111 mg, 0,34 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron cloruro de bencenosulfonilo (65 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo un intermedio de sulfonamida. EMBR $(EN)^+$: 470,4 $(M+H)^+$. Este intermedio se recogió en 10 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%), produciendo el compuesto del título del Ejemplo 101 en forma de un polvo. ^1H RMN (dmso-D_6) δ: 9,68 (s, 1H), 8,93 (s ancho, 2H), 7,70 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,63-7,50 (m, 3H), 6,56 (d, H, J = 1,8 Hz), 6,50 (d ap., 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 4H), 2,82-2,58 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 370,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

(±)-cis-10-etil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

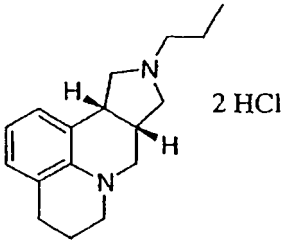


A una solución de base libre de (±)-*cis*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina del Ejemplo 11 (135 mg, 0,63 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se le añadieron trietilamina (127 mg, 1,26 mmol) y cloruro de acetilo (52 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, produciendo un intermedio de amida. Esta amida se disolvió en tetrahidrofurano y después se añadió complejo de borano-THF (3,8 ml de borano 1 M en THF, 3,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol. La solución se concentró y después se disolvió en 1:1 de metanol/HCl 1 N y se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%) y las fracciones que contenían el producto se concentraron, se basificaron con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajeron dos veces con acetato de etilo.

Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando una base libre. El residuo se recogió en aproximadamente 4:1 de éter/etanol y después se añadió HCl 2 M en éter (1,0 ml, 2,0 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 102 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 11,33 (s ancho, 1H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,68-6,58 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,73-2,65 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, J = 6,7 Hz). EMBR (EN)$^+$: 243,1 (M+H)$^+$.

Ejemplo 103

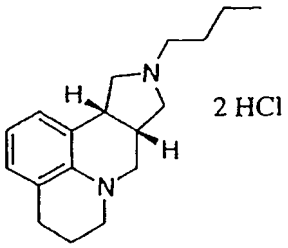
(±)-cis-10-propil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Usando cloruro de propionilo y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 102, la base libre de (±)-*cis*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina del Ejemplo 11 se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 103 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 11,10 (s ancho, 1H), 6,90-6,77 (m, 2H), 6,63-6,55 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 4H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,70-2,63 (m, 2H), 1,95-1,85 (m,2H), 1,70-1,59 (m,2H), 0,91-0,82 (m,3H). EMBR (EN)$^+$: 257,1 (M+H)$^+$.

Ejemplo 104

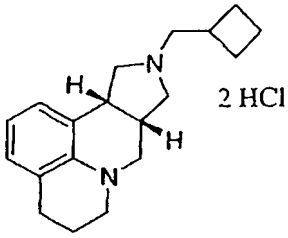
(±)-cis-10-butil-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



A una solución de la base libre de (±)-*cis*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina del Ejemplo 11 (124 mg, 0,58 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se le añadieron *n*-butilbromuro (79 mg, 0,58 mmol), carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol) y yoduro potásico (10 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a 90ºC durante 24 h. Después, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%) y las fracciones que contenían el producto se concentraron, se basificaron con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando una base libre. El residuo se recogió en aproximadamente 4:1 de éter/etanol y después se añadió HCl 2 M en éter (1,0 ml, 2,0 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 104 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 6,90-6,78 (m, 2H), 6,62-6,55 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,73-2,63 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,91-0,83 (m, 3H). EMBR (EN)$^+$: 271,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

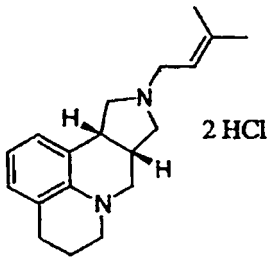
(±)-cis-10-(ciclobutilmetil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



Usando bromometilciclobutano y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 104, la base libre de (±)-*cis*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina del Ejemplo 11 se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 105 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 11,10 (s ancho, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 3H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,90-2,65 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 7H). EMBR (EN)$^+$: 283,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

(±)-cis-10-(3-metil-2-butenil)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

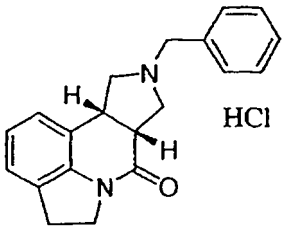


Usando 4-bromo-2-metil-2-buteno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 104, la base libre de (±)-*cis*-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina del Ejemplo 11 se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 106 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 11,05 (s ancho, 1H), 6,86 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 6,59 (c, 1H, J = 7,3 Hz), 5,33-5,27 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,50-3,25 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,64 (s, 3H). EMBR (EN)$^+$: 283,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 107

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-9-bencil-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-7(7aH)-ona, sal clorhidrato



Parte A

1-indolinecarboxilato de terc-butilo

A una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (47,2 g, 21,6 mmol) en 150 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añadió gota a gota indolina (24,5 g, 20,6 mmol) mediante un embudo de adición a una velocidad para mantener un desprendimiento de gas continuo. La adición se completó en aproximadamente 45 min y después la reacción se dejó en agitación durante 3 h más. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío. Se retiró todo el exceso de dicarbonato de di-*terc*-butilo por calentamiento a 70ºC a alto vacío. Se obtuvieron 44 g (97%) del compuesto del título de la Parte A que se usó sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,85 y 7,50 (singletes muy anchos, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 3,99 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 1,59 (s, 9H).

Parte B

7-formil-1-indolinecarboxilato de terc-butilo

A una solución de 1-indolinacarboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 45,6 mmol) en 200 ml de éter dietílico a -78ºC se le añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (8,3 ml, 54,7 mmol) y después se añadió gota a gota sec-butil litio (42,0 ml de una solución 1,3 M en ciclohexano, 54,7 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a -78ºC durante 1 h y después se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (5,3 ml, 68,4 mmol) en 10 ml de éter dietílico y la mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 25 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso al 10%, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 6:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 6,0 g (53%) del compuesto del título en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,12 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 7,65 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 1,53 (s, 9H).

Parte C

4-oxo-2,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina-5-carboxilato de etilo

A una solución de 7-formil-1-indolinacarboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 24,3 mmol) en 150 ml de benceno en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark y un condensador se le añadieron malonato de dietilo (3,89 g, 24,3 mmol), piperidina (0,27 ml, 2,67 mmol) y ácido benzoico (0,30 g, 2,43 mmol). La solución resultante se agitó a 80ºC durante 24 h con recolección de agua en el purgador Dean-Stark. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo 9,4 g de un intermedio diéster. Este material se disolvió en 40 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, dando un sólido. Este material se trituró con hexano caliente, se filtró y se secó, produciendo 2,8 g (47%) del compuesto del título de la Parte C en forma de un polvo castaño. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 7,1, 0,9 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,53-4,38 (m, 4H), 3,45 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Parte D

9-bencil-7-oxo-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina-7a(7H)-carboxilato de (±)-cis etilo

A una solución de 4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolina-5-carboxilato de etilo (2,53 g, 10,4 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (4,9 g, 20,8 mmol) y ácido trifluoroacético (0,16 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título de la Parte D, que se usó sin purificación. EMBR (EN)$^+$: 377,3 (M+H)$^+$.

Parte E

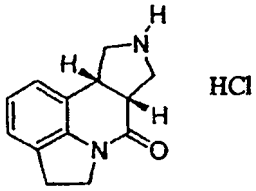
(±)-cis-9-bencil-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-7(7aH)-ona, sal clorhidrato

A una solución de 9-bencil-7-oxo-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-7a (7*H*)-carboxilato de (±)-*cis* etilo (3,9 g, 10,4 mmol) en 50 ml de 1,4-dioxano se le añadieron 50 ml de HCl 3 N y la mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 24 h. El dioxano y la mayor parte del agua se retiraron al vacío y el residuo se basificó con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron, produciendo 3,1 g (96%) de base libre de (±)-*cis*-9-bencil-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-7(7a*H*)-ona, que era lo suficientemente pura para usarla sin purificación. EMBR (EN)$^+$: 305,1 (M+H)$^+$. Una porción de este material (50 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 5 ml de éter y 1 ml de etanol absoluto. Después, se añadió HCl 2 M en éter (0,165 ml, 0,33 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 107 en forma de un polvo de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 7,60-7,50 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,87-3,77 m, 2H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,21-3,05 (m, 3H). EMBR (EN)$^+$: 305,1 (M+H)$^+$.

Ejemplo 108

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-7(7aH)-ona, sal clorhidrato



Parte A

7-oxo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina-9(7H)-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

A una solución de la base libre de (±)-*cis*-9-bencil-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-7 (7a*H*)-ona del Ejemplo 107 (3,2 g, 10,5 mmol) en 50 ml de etanol absoluto se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-

butilo (2,41 g, 11,0 mmol) y catalizador de Pearlman ($Pd(OH)_2$ al 20%/C) (0,6 g). Esta mezcla se agitó en 1 atm de hidrógeno mantenida mediante un globo durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite estratificado/gel de sílice y se concentró al vacío, produciendo 3,15 g (95%) del compuesto del título de la Parte A, que se usó sin purificación.

Parte B

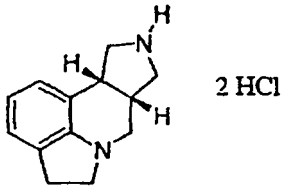
(±)-cis-4,5,8,9,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-7(7aH)-ona, sal clorhidrato

A una solución de 7-oxo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo (100 mg, 0,32 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se basificó con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo la base libre. Este residuo se disolvió en 1 ml de etanol absoluto y 5 ml de éter, después se añadió HCl 2 M en éter (0,32 ml, 0,64 mmol) y precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 40 mg (50%) del compuesto del título del Ejemplo 108 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 9,42 (s ancho, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 7,16 (t ap., 2H, J = 8,0 Hz), 6,97 (t ap., 1H, J = 7,5 Hz), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,20-3,10 (m 2H), 2,90-2,80 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 214,9 (M+H)$^+$.

Ejemplo 109

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1,'-ij]quinolina, sal bis-clorhidrato



Parte A

4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina-9(7H)-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

A una solución de 7-oxo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo del Ejemplo 108, Parte A (3,1 g, 9,86 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano a 0ºC se le añadió complejo de borano-THF (59 ml de una solución 1 M en THF, 59 mmol) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de metanol (40 ml) y después los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo 2,9 g (97%) del compuesto del título de la Parte A, que se usó sin purificación. EMBR (EN)$^+$: 301,1 (M+H)$^+$.

Parte B

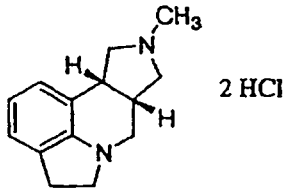
(±)-cis-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina, sal bis-clorhidrato

A una solución de 4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo (400 mg, 1,33 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se basificó con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo la base libre. Una porción de este residuo (100 mg, 0,50 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol absoluto y 5 ml de éter, después se añadió HCl 2 M en éter (0,75 ml, 1,5 mmol) y precipitó un solidó de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 50 mg (37%) del compuesto del título del Ejemplo 109 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 9,70 (s ancho, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 6,99 (t ap., 2H), 6,73 (t ap., 1H, J = 7,3 Hz), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,21 (c, 1H, J = 8,2 Hz), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 5H). EMBR (EN)$^+$: 200,8 (M+H)$^+$.

Ejemplo 110

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-9-metil-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina, sal bis-clorhidrato

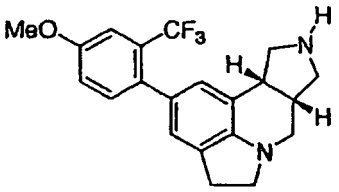


A una solución de la base libre de (±)-*cis*-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina del Ejemplo 109 (140 mg, 0,70 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,125 ml, 1,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,45 g, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (1,05 ml, 2,1 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo 100 mg (50%) del compuesto del título del Ejemplo 110 en forma de un polvo de color blanquecino. EMBR (EN)$^+$: 214,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina



Parte A

2-bromo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina-9(7H)-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, Parte A, 4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título de la Parte A, que se usó sin purificación.

Parte B

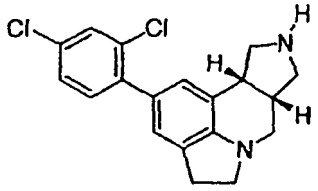
(±)-cis-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina

Usando ácido[4-metoxi-2-(trifluorometil)]bencenoborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis*-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina, sal del ácido trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 111 en forma de la base libre. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,24-7,20 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J = 8,4, 2,5 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (dd, 1H, J = 11,1, 7,9 Hz), 3,50-3,25 (m, 4H), 3,15-2,95 (m, 5H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H, J = 10,1, 7,9 Hz). EMBR (EN)$^+$: 375,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-2-(2,4-diclorofenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina

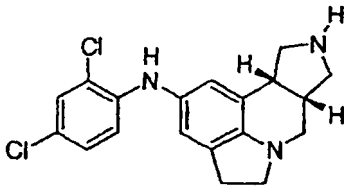


Usando ácido 2,4-diclorobencenoborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis*-2-(2,4-diclorofenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina, sal del ácido trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 112 en forma de la base libre. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,46 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 10,9, 7,7 Hz), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,15-2,95 (m, 5H), 2,90-2,77 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 345,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-(2,4-diclorofenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina



Parte A

2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolina-9(7H)-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Parte A, 2-bromo-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo [3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título de la Parte A en forma de un sólido de color castaño, que se usó sin purificación.

Parte B

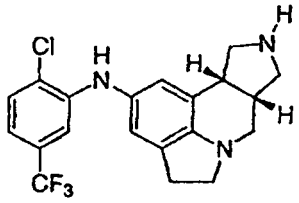
(±)-cis-N-(2,4-diclorofenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina

Usando 1-bromo-2,4-diclorobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis-N*-(2,4-diclorofenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 113 en forma de la base libre. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,30 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,71 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,57 (dd, 1H, J = 11,5, 7,5 Hz), 3,49 (c, 1H, J = 7,5 Hz), 3,35-3,20 (m, 3H), 3,12 (dd, 1H, J = 11,6, 7,5 Hz), 3,07-2,93 (m, 3H), 2,84 (dd, 1H, J = 10,3, 7,8 Hz). EMBR (EN)$^+$: 360,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina

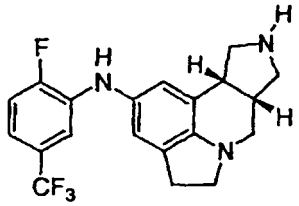


Usando 3-bromo-4-clorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis-N*-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 114 en forma de la base libre. EMBR $(EN)^+$: 394,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina

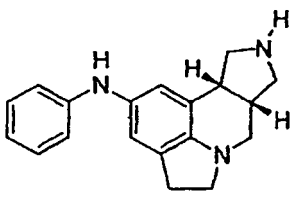


Usando 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis-N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 115 en forma de la base libre. EMBR $(EN)^+$: 378,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-fenil-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina



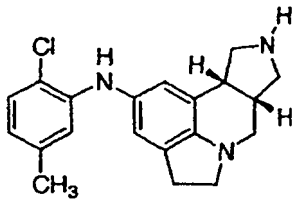
Usando bromobenceno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis-N*-fenil-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN

con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 116 en forma de la base libre. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,12 (t ap., 2H, J = 7,9 Hz), 6,80-6,65 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (s ancho, 1H), 3,37 (dd, 1H, J = 11,1, 7,5 Hz), 3,30-3,10 (m, 5H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H). EMBR (EN)$^+$: 292,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-(2-cloro-5-metilfenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina

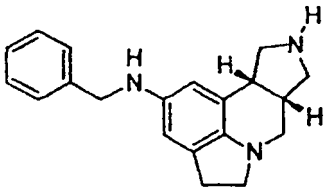


Usando 3-bromo-4-clorotolueno y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, 2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis-N*-(2-cloro-5-metilfenil)-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 117 en forma de la base libre. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,71 (s ap., 2H), 6,52 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4 Hz), 5,83 (s, 1H), 3,79 (dd, 1H, J = 11,4, 8,1 Hz), 3,63 (dd, 1H, J = 11,5, 7,1 Hz), 3,54 (c, 1H, J = 7,5 Hz), 3,37-3,22 (m, 3H), 3,15 (dd, 1H, J = 11,3, 8,4 Hz), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,85 (dd, 1H, J = 10,4, 7,5 Hz). EMBR (EN)$^+$: 340,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-bencil-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina

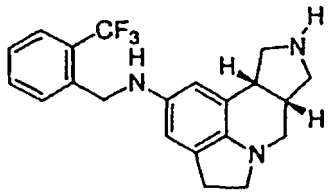


Usando benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, 2-amino-4,5,7a, 8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis-N*-bencil-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 118 en forma de la base libre. EMBR (EN)$^+$: 306,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-N-[2-(trifluorometil)bencil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-c:3',2',1'-ij]quinolin-2-amina

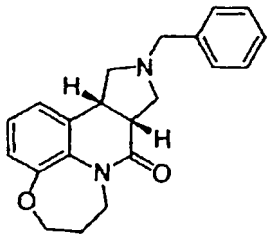


Usando 2-(trifluorometil)benzaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, 2-amino-4,5,7a,8,10,10a-hexahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolina-9(7*H*)-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en (±)-*cis*-*N*-[2-(trifluorometil)bencil]-4,5,7,7a,8,9,10,10a-octahidrodipirrolo[3,4-*c*:3',2',1'-*ij*]quinolin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético, después de la purificación por HPLC (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/H_3CN con TFA al 0,5%). Este material se convirtió en la base libre con hidróxido de amonio ac., se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (K_2CO_3) y se concentró, dando el compuesto del título del Ejemplo 119 en forma de la base libre. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,70 (dd, 1H, J = 11,4, 8,1 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 11,9, 7,5 Hz), 3,45 (c, 1H, J = 7,7 Hz), 3,28-3,10 (m, 3H), 3,05 (dd, 1H, J = 11,5, 8,3 Hz), 2,97-2,85 (m, 4H), 2,72 (dd, 1H, J = 11,5, 8,6 Hz). EMBR $(EN)^+$: 374,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-11-bencil-6,7,10,11,12,12a-hexahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-9(9aH)-ona



Parte A

3,4-dihidro-1,5-benzoxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepina (2,6 g, 17,4 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno y 20 ml de NaOH 1 N se desgasificó con una corriente de argón y después se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,2 g, 19,2 mmol). La mezcla de dos fases resultante se agitó a 40ºC durante 24 h con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 8:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 2,3 g (53%) del compuesto del título de la Parte A. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,21 (s ancho, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,00 (d ap., 2H, J = 7,4 Hz), 4,20-4,07 (m ancho, 2H), 3,77-3,65 (m ancho, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,42 (s ancho, 9H).

Parte B

6-formil-3,4-dihidro-1,5-benzoxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepina-5(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2,15 g, 8,62 mmol) en 50 ml de éter dietílico a -78ºC se le añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1,6 ml, 10,35 mmol) y después se añadió gota a gota *sec*-butil litio (8,0 ml de una solución 1,3 M en ciclohexano, 10,35 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a -78ºC durante 1 h y después se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml, 12,93 mmol) en 10

ml de éter dietílico y la mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso al 10%, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 5:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 2,0 g (84%) del compuesto del título en forma de un aceite que se determinó que era una mezcla del compuesto del título y el regioisómero 9-formilo. La mezcla de productos se usó a continuación.

Parte C

6-oxo-3,4-dihidro-2H,6H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]quinolina-7-carboxilato de etilo

A una solución de 6-formil-3,4-dihidro-1,5-benzoxazepina-5(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,95 g, 7,03 mmol) en 40 ml de benceno en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark y un condensador se le añadieron malonato de dietilo (1,07 ml, 7,03 mmol), piperidina (0,076 ml, 0,77 mmol) y ácido benzoico (0,09 g, 0,70 mmol). La solución resultante se agitó a 80ºC durante 24 h con recolección de agua en el purgador Dean-Stark. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo 2,9 g de un intermedio diéster. Este material se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno y después se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 3:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 1,3 g de un diéster no ciclado producido a partir del regioisómero 9-formilo indeseado y 0,55 g (29%) del compuesto del título de la Parte C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,31 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,66 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,42 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,38-2,30 m, 2H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz). EMBR (EN)$^+$: 274,2 $(M+H)^+$.

Parte D

11-bencil-9-oxo-6,7,10,11,12,12a-hexahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-9a(9H)-carboxilato de (±)-cis etilo

A una solución de 6-oxo-3,4-dihidro-2*H*,6*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*ij*]quinolina-7-carboxilato de etilo (0,46 g, 1,68 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se le añadieron *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (0,80 g, 3,37 mmol) y ácido trifluoroacético (0,03 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40ºC durante 2 h.

La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo se recristalizó en hexano/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título de la Parte D. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,33-7,20 (m, 5H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,37 (ABc, 2H, J_{AB} = 9,5 Hz), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,11 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 0,92 (t, 3H, J = 7,0 Hz). EMBR (EN)$^+$: 407,1 $(M+H)^+$.

Parte E

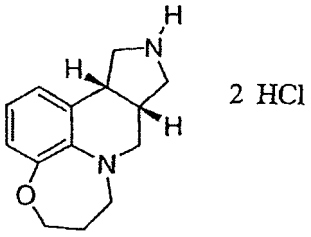
(±)-cis-11-bencil-6,7,10,11,12,12a-hexahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-9(9aH)-ona

A una solución de 11-bencil-9-oxo-6,7,10,11,12,12a-hexahidro-5*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-9a(9*H*)-carboxilato de (±)-*cis* etilo (0,45 g, 1,11 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano se le añadieron 20 ml de HCl 3 N y la mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 24 h. El dioxano y la mayor parte del agua se retiraron al vacío y el residuo se basificó con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron, produciendo 0,33 g (89%) del compuesto del título del Ejemplo 120 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,27 (m, 5H), 6,97-6,81 (m, 3H), 4,60 (dt, 1H), 4,40 (ddd, 1H), 4,13 (ddd, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,82 (s ancho, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,56 (t, 1H, J = 9,9 Hz), 2,25-2,10 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 335,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

(No está incluido en las reivindicaciones)

(±)-cis-6,7,9,9a,10,11,12,12a-octahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



2 HCl

Parte A

9-oxo-6,7,9a,10,12,12a-hexahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-11(9H)-carboxilato de (+)-cis terc-butilo

A una solución de la base libre de (±)-*cis*-11-bencil-6,7,10,11,12,12a-hexahidro-5*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolin-9(9a*H*)-ona del Ejemplo 120, Parte E (215 mg, 0,64 mmol) en 20 ml de etanol absoluto se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (147 mg, 0,68 mmol) y Catalizador de Pearlman ($Pd(OH)_2$ al 20%/C) (0,05 g). Esta mezcla se agitó en 1 atm de hidrógeno mantenida mediante un globo durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite estratificado/gel de sílice y se concentró al vacío, produciendo 0,21 g (95%) del compuesto del título de la Parte A, que se usó sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,01-6,88 (m, 3H), 4,58 (dt, 1H), 4,40 (ddd, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Parte B

6,7,9a,10,12,12a-hexahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina-11 (9H)-carboxilato de (+)-cis terc-butilo

A una solución de 9-oxo-6,7,9a,10,12,12a-hexahidro-5*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-11(9*H*)-carboxilato de (+)-cis *terc*-butilo (300 mg, 0,87 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano a 0ºC se le añadió complejo de borano-THF (4,35 ml de una solución 1 M en THF, 4,35 mmol) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de metanol (10 ml) y después los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo 0,25 g (87%) del compuesto del título de la Parte B, que se usó sin purificación. EMBR $(EN)^+$: 331,2 $(M+H)^+$.

Parte C

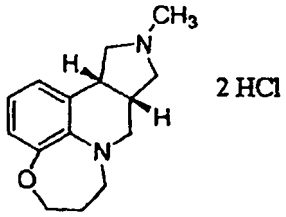
(±)-cis-6,7,9,9a,10,11,12,12a-octahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato

A una solución de 6,7,9a,10,12,12a-hexahidro-5*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-11(9*H*)-carboxilato de (+)-cis *terc*-butilo (250 mg, 0,76 mmol) en 15 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se basificó con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío, produciendo la base libre. Este material se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%) y las fracciones que contenían producto se concentraron, se basificaron con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando una base libre. Una porción del residuo (30 mg, 0,13 mmol) se recogió en aproximadamente 4:1 de éter/etanol y después se añadió HCl 2 M en éter (0,2 ml, 0,39 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 121 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 9,52 (s ancho, 1H), 9,30 (s ancho, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,60 (dt, 1H, J = 12,0, 5,1 Hz), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,19-3,06 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,84 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H). EMBR $(EN)^+$: 231,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

(No está incluido en las reivindicaciones)

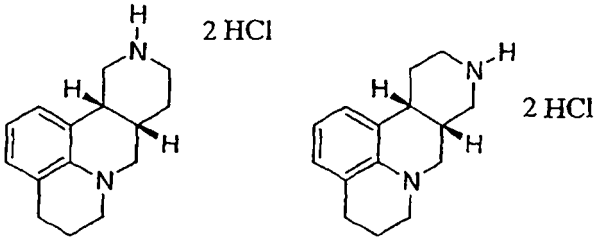
(±)-cis-11-metil-6,7,9,9a,10,11,12,12a-octahidro-5H-[1,4]oxazepino[2,3,4-ij]pirrolo[3,4-c]quinolina, sal bis-clorhidrato



A una solución de sal del ácido (±)-*cis*-6,7,9,9a,10,11,12,12a-octahidro-5*H*-[1,4]oxazepino[2,3,4-*ij*]pirrolo[3,4-*c*] quinolina trifluroracético del Ejemplo 121 (100 mg, 0,29 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,05 ml, 0,58 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,19 g, 0,87 mmol) y un par de gotas de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. Una porción del residuo (40 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,25 ml, 0,5 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 122 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 11,20 (s ancho, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,27 (dt, 1H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,50-3,25 (m, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,88-2,62 (m, 5H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 245,0 $(M+H)^+$.

Ejemplos 123 y 124

(±)-cis 5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal bis-clorhidrato (Ejemplo 123) y (±)-cis 5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,7-naftiridina, sal bis-clorhidrato (Ejemplo 124)



Ej. 123 Ej. 124

Parte A

10-metileno-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-ciclopenta[c]pirido[3,2,1-ij]quinolina-8a(8H)-carboxilato de (+)-cis etilo

A una solución de 5-oxo-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-6-carboxilato de etilo del Ejemplo 25, Parte A (0,92 g, 3,58 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano se le añadió acetato de 2-[(trimetilsilil)metil]-2-propen-1-ilo (1,33 g, 7,15 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de argón durante 20 min y después se añadió acetato de paladio (II) (0,20 g, 0,89 mmol) y trietilfosfita (0,65 g, 3,94 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h, momento en el que la reacción se completó aproximadamente al 50% como se determinó mediante análisis por TLC. Se añadieron más porciones de acetato de 2-[(trimetilsilil)metil]-2-propen-1-ilo (1,33 g, 7,15 mmol), acetato de paladio (II) (0,20 g, 0,89 mmol) y trietilfosfita (0,65 g, 3,94 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura de reflujo durante 18 h más. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con un gradiente de disolventes de 9:1 de hexano/acetato de etilo a 6:1 de hexano acetato de etilo), produciendo 0,97 g (87%) del compuesto del título de la Parte A. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,06-7,00 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (dt, 1H, J = 13,2, 5,9 Hz), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,05 (dc, 1H, J = 16,6, 2,7 Hz), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,03 (c, 3H, J = 7,0 Hz).

Parte B

8,10-dioxo-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4H-ciclopenta[c]pirido[3,2,1-ij]quinolina-8a (8H)-carboxilato de (±)-cis etilo

A una solución de 10-metileno-8-oxo-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-ciclopenta[*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-8a (8*H*)-carboxilato de (±)-*cis* etilo (0,95 g, 3,05 mmol) en 50 ml de 9:1 acetona/agua a 0ºC se le añadieron N-óxido de *N*-metilmorfolina (0,71 g, 6,1 mmol) y tetraóxido de osmio (1,2 ml de una solución al 2,5% en peso en *t*-butanol, 0,09 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación con calentamiento lento a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con una pequeña cantidad de bisulfito sódico sólido y se agitó durante 20 min más. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de 1:1 de acetona/agua a 0ºC y después se añadió peryodato sódico (0,98 g, 4,57 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0ºC durante 4 h y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo el compuesto del título de la Parte B, que se usó sin purificación. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,12-7,06 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,38 (dt, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H, J = 12,8, 6,3 Hz), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,22 (ABc, 2H, J_{AB} = 18,3 Hz), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,48 (ABx, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,05 (c, 3H, J = 7,2 Hz).

Parte C

(±)-cis 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4H-ciclopenta[c]pirido[3,2,1-ij]quinolina-8,10-diona

A una solución de 8,10-dioxo-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-4*H*-ciclopenta[*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-8a(8*H*)-carboxilato de (±)-*cis* etilo (0,76 g, 2,42 mmol) en 30 ml de 1,4-dioxano se le añadieron 20 ml de HCl 3 N y la solución resultante se agitó a 100ºC durante 24 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una capa de gel de sílice y se concentraron, produciendo el compuesto del título de la Parte C, que se usó sin purificación.

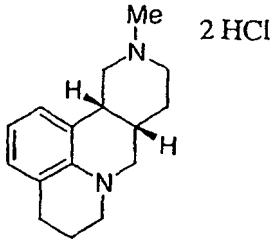
Parte D

(±)-cis 5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal bis-clorhidrato (Ejemplo 123) y (±)-cis 5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,7-naftiridina, sal bis-clorhidrato (Ejemplo 124)

A una solución de (±)-*cis* 5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-ciclopenta[*c*]pirido[3,2,1-*ij*]quinolina-8,10-diona (0,58 g, 2,40 mmol) en 6 ml de ácido metanosulfónico a 0ºC se le añadió azida sódica (0,24 g, 3,60 mmol). La reacción se agitó con calentamiento lento a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que cesó el desprendimiento de gas. La reacción se diluyó con agua, se vertió en bicarbonato sódico ac. sat y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, produciendo 0,52 g (85%) de un intermedio de bis-lactama que se usó sin purificación. Una porción (240 mg, 0,94 mmol) de esta bis-lactama se disolvió en tetrahidrofurano, después se añadió complejo de borano THF (14,0 ml de una solución 1 M en THF, 14,0 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición lenta de metanol y después se concentró. El residuo se calentó a reflujo en 10 ml de 1:1 de metanol/HCl 1 N durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se hizo básica con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H_2O/CH_3CN con TFA al 0,5%), produciendo dos eluyentes (tiempos de retención de 9,2 min y 9,9 min). Las fracciones del primer eluyente se concentraron, se hicieron básicas con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajeron dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron, dando una base libre. Una porción de la base libre (40 mg, 0,17 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,25 ml, 0,5 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 123 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 6,82-6,75 (m, 2H), 6,50-6,41 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 5H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 229,4 (M+H)$^+$. Las fracciones del segundo eluyente se concentraron, se hicieron básicas con Na_2CO_3 ac. sat. y se extrajeron dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron, dando una base libre. Una porción de la base libre (40 mg, 0,17 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,25 ml, 0,5 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 124 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 9,00 (s ancho, 1H), 8,65 (s ancho, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 3H), 3,01-2,90 (m, 3H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 3H). EMBR (EN)$^+$: 229,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 125

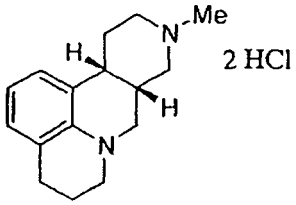
(±)-cis 11-metil-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal bis-clorhidrato



A una solución de la base libre de (±)-*cis* 5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4*H*,8*H*-quino[1,8-*bc*]-2,6-naftiridina del Ejemplo 123 (50 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,05 ml, 0,58 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,19 g, 0,87 mmol) y un par de gotas de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo (40 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,25 ml, 0,5 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 125 en forma de un polvo de color blanquecino. ^{1}H RMN (dmso-D6) δ: 10,65 (s ancho, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-2,85 (solapamiento m, 8H), 2,80-2,58 (m, 5H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H). EMBR (EN)$^+$: 243,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 126

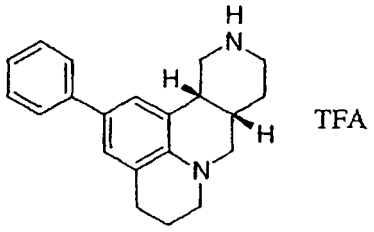
(±)-cis 10-metil-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,7-naftiridina, sal bis-clorhidrato



A una solución de la base libre de (±)-*cis* 5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4*H*,8*H*-quino[1,8-*bc*]-2,7-naftiridina del Ejemplo 124 (50 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron formaldehído acuoso al 37% (0,05 ml, 0,58 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,19 g, 0,87 mmol) y un par de gotas de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío. El residuo (40 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 5 ml de éter y después se añadió HCl 2 M en éter (0,25 ml, 0,5 mmol). Precipitó un sólido de la solución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró dos veces con éter y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título del Ejemplo 126 en forma de un polvo de color blanquecino. EMBR (EN)$^+$: 243,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 127

(±)-cis 2-fenil-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal del ácido trifluoroacético



Parte A

1-isonicotinoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3,74 g, 28,1 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se le añadieron clorhidrato de cloruro isonicotinoílo (5,0 g, 28,1 mmol) y trietilamina (7,87 ml, 56,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 1:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 6,7 g (97%) del compuesto del título de la Parte A. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 6,60 (s ancho, 1H), 3,80 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,02-1,90 (m, 2H).

Parte B

1-[(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A una solución de 1-isonicotinoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6,50 g, 27,3 mmol) en 100 ml de acetona se le añadió bromuro de bencilo (10,8 ml, 90,8 mmol) y la solución resultante se agitó a 70ºC durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró, se lavó con acetona y se secó al vacío, produciendo 8,8 g de una sal cuaternaria intermedia. Este sólido se suspendió en 20 ml de etanol absoluto, se enfrió a 0ºC y después se añadió, durante un periodo de 20 min, borohidruro sódico (2,44 g, 64,5 mmol) en forma de una solución en 25 ml de agua y 2,5 ml de NaOH al 50%. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 1:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo 5,6 g (79%) del compuesto del título de la Parte B. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,35-7,02 (solapamiento m, 9H), 5,93 (s ap., 1H), 3,81 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,01 (d, 2H, J = 2,9 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,27 (d ap., 2H, J = 1,5 Hz), 2,02-1,91 (m, 2H). EMBR $(EN)^+$: 243,4 $(M+H)^+$.

Parte C

4-(3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilcarbonil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de terc-butilo

A una solución de 1-[(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5,7 g, 17,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (ACE-Cl) (1,84 ml, 17,1 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió en metanol y se agitó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío, produciendo una sal amina. Esta sal se recogió en cloruro de metileno y después se añadieron trietilamina (2,61 ml, 18,7 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,46 g, 20,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró, produciendo 4,6 g (79%) del compuesto del título de la Parte C, que se usó sin purificación.

Parte D

8-oxo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4H,11H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

Una solución de 4-(3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilcarbonil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 13,1 mmol) en 200 ml de tolueno se enfrió con una camisa de agua y se irradió con una lámpara de vapor de mercurio durante 3 ½ días. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 3:1 de hexano/acetato de etilo), produciendo una mezcla 3:1 de los isómeros de fusión de anillo cis y trans indeseados. La recristalización de esta mezcla a partir de etanol absoluto produjo 2,4 g (53%) del isómero cis deseado del compuesto del título de la Parte D en forma de un sólido de color blanco.

Parte E

5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4H,11H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-cis terc-butilo

A una solución de 8-oxo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4*H*,11*H*-quino[1,8-*bc*]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo (2,38 g, 6,95 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió complejo borano THF (41,7 ml de una solución 1 M en THF, 41,7 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se interrumpió mediante la adición lenta de metanol y después se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, produciendo el compuesto del título de la Parte E. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,76-6,67 (m, 2H), 6,40 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,59 (s ancho, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,90 (t, 1H, J = 11,0 Hz), 2,78-2,55 (m, 4H), 2,29 (dt, 1H, J = 11,1, 4,2 Hz), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20-1,05 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 243,4 (M+H)$^+$.

Parte F

2-bromo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4H,11H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-cis-terc-butilo

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 7, Parte A, 5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4*H*,11*H*-quino [1,8-*bc*]-2,6-naftiridina-12-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título de la Parte F.

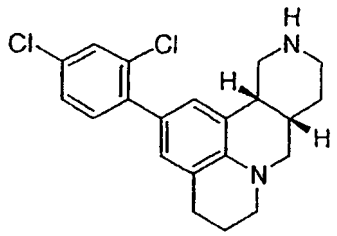
Parte G

(±)-cis 2-fenil-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal del ácido trifluoroacético

Usando ácido fenilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4*H*,11*H*-quino[1,8-*bc*]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 127. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,78 (s ancho, 1H), 9,28 (s ancho, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,05 (d, 1H,J=9,9 Hz), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,20-2,70 (solapamiento m, 7H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,72-1,60 (m, 1H), 0,82-0,70 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 305,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 128

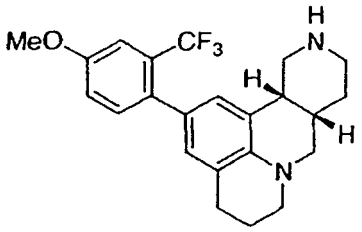
(±)-cis 2-(2,4-diclorofenil)-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina



Usando ácido 2,4-diclorofenilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4*H*,11*H*-quino[1,8-*bc*]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo del Ejemplo 127, Parte F se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 128. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,44 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,96 (dd, 1H, J = 11,5, 3,1 Hz), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,13 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$. 373,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 129

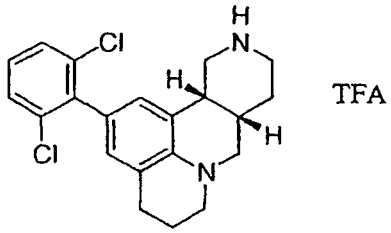
(±)-cis 2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4*H*,11*H*-quino[1,8-*bc*]-2,6-naftiridina-12-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo del Ejemplo 127, Parte F se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 129. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,25-7,17 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,51 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,13 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$. 403,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 130

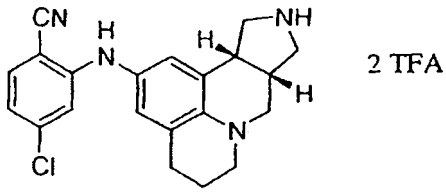
(±)-cis 2-(2,6-diclorofenil)-5,6,8a,9,10,11,12,12a-octahidro-4H,8H-quino[1,8-bc]-2,6-naftiridina, sal del ácido trifluoroacético



Usando ácido 2,6-diclorofenilborónico y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 20, 2-bromo-5,6,8,8a,9,10,12,12a-octahidro-4*H*,11*H*-quino[1,8-*bc*]-2,6-naftiridina-11-carboxilato de (±)-*cis terc*-butilo del Ejemplo 127, Parte F se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 130. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,25-3,08 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 1H). EMBR (EN)$^+$: 373,3 (M+H)$^+$.

Ejemplo 131

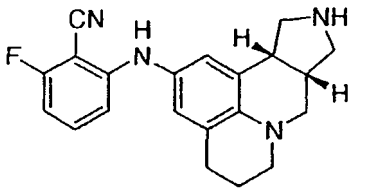
2-[(8aR,11aR)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4H-pirido[3,2,1-ij]pirrolo[3,4-c]quinolin-2-ilamino]-4-clorobenzonitrilo, sal del ácido bis-trifluoroacético



Usando 2-bromo-4-clorobenzonitrilo y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 131. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,92 (s ancho, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$: 365,4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 132

2-[(8a<u>R</u>,11a<u>R</u>)-5,6,8,8a,9,10,11,11a-octahidro-4<u>H</u>-pirido[3,2,1-<u>ij</u>]pirrolo[3,4-<u>c</u>]quinolin-2-ilamino]-6-fluorobenzonitrilo, sal del ácido bis-trifluoroacético



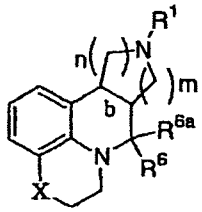
2 TFA

Usando 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, Partes B y C, (8a*S*,11a*R*)-2-amino-5,6,8a,9,11,11a-hexahidro-4*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirrolo[3,4-*c*]quinolina-10(8*H*)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en el compuesto del título del Ejemplo 132. ^{1}H RMN (dmso-D_6) δ: 8,95 (s ancho, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,65-6,55 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,78-2,60 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H). EMBR (EN)$^+$. 349,3 (M+H)$^+$.

Las siguientes Tablas proporcionan Ejemplos representativos, las síntesis de los que se describen anteriormente, de los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención.

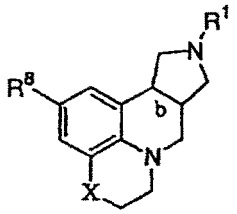
(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1



Ej. Nº	X	b	R^6, R^{6a}	n	m	R^1
3	CH_2	sgl-trans	=O	1	1	H
4	CH_2	sgl-trans	H, H	1	1	H
5	CH_2	sgl-trans	=O	1	1	CH_3
6	CH_2	sgl-trans	H, H	1	1	CH_3
10	CH_2	sgl-cis	=O	1	1	H
11	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	H
12	CH_2	sgl-cis	=O	1	1	CH_3
13	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	CH_3
25	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	H, H	1	1	H
26	CH_2	Sgl-cis (8a*S*, 11a*S*)	H, H	1	1	H
102	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	$-CH_2CH_3$
103	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	*n*-propilo
104	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	*n*-butilo
105	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	$-CH_2$-ciclobutilo
106	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	$-CH_2C=C(CH_3)_2$
123	CH_2	sgl-cis	H, H	1	2	H
124	CH_2	sgl-cis	H, H	2	1	H
125	CH_2	sgl-cis	H, H	1	2	CH_3
126	CH_2	sgl-cis	H, H	2	1	CH_3

TABLA 2



Ej. Nº	X	b	R^8	R^1
7	CH_2	sgl-trans	2-CF_3-4-OMe-fenilo	H
14	CH_2	sgl-cis	2-CF_3-4-OMe-fenilo	H
15	CH_2	sgl-cis	fenilo	H
16	CH_2	sgl-cis	fenilo	CH_3
17	CH_2	sgl-cis	fenil-NH-	H
18	CH_2	sgl-cis	(2,4-diclorofenil)-NH-	H
19	CH_2	sgl-cis	(2,5-diclorofenil)-NH-	H
20	CH_2	sgl-cis	4-SMe-fenilo	H
21	CH_2	sgl-cis	2,3-diclorofenilo	H
22	CH_2	sgl-cis	3,4-dimetoxifenilo	H
23	CH_2	sgl-cis	2,5-diclorofenilo	H
24	CH_2	sgl-cis	2-CF_3-fenilo	H
27	CH_2	sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2,4-diclorofenilo	H
28	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CH_3-4-CN-fenilo	H
29	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CH_3-fenilo	H
30	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	3-CH_3-fenilo	H
31	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	4-CH_3-fenilo	H
32	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CHO-4-CH_3-fenilo	H
33	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CH(OH)CH_3-4-CH_3-fenilo	H
34	CH_2	sgl-trans	2,4-diclorofenilo	H
35	CH_2	sgl-trans	2-CF_3-4-(O-*i*Pr)-fenilo	H
36	CH_2	sgl-trans	2-CH_3-4-OMe-fenilo	H
37	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-NH-	H
38	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-F-2-CH_3-fenil)-NH-	H
39	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Cl-5-CF_3-fenil)-NH-	H
40	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-5-CF_3-fenil)-NH-	H
41	CH_2	Sgl-cis (8aR, 11a*R*)	(3-F-5-CF_3-fenil)-NH-	H

42	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CF_3-fenil)-NH-	H
43	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-3-CF_3-fenil)-NH-	H
44	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-Cl-3-CF_3-fenil)-NH-	H
45	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-diclorofenil)-NH-	H
46	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-diclorofenil)-NH-	H
47	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,6-diclorofenil)-NH-	H
48	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Cl-5-CH_3-fenil)-NH-	H
49	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CN-fenil)-NH-	H
50	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-OMe-5-CH_3-fenil)-NH-	H
51	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CN-fenil)-NH-	H
52	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-CN-fenil)-NH-	H
53	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CF_3-fenil)-NH-	H
54	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-CF_3-fenil)-NH-	H
55	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-5-CH_3-fenil)-NH-	H
56	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-quinolinil)-NH-	H
57	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-naftil)-NH-	H
58	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(1-naftil)-NH-	H
59	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Cl-pirid-3-il)-NH-	H
60	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-CH_3-1-naftil)-NH-	H
61	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CH_3-1-naftil)-NH-	H
62	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-dimetilfenil)-NH-	H
63	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CH_3-fenil)-NH-	H
64	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,5-dimetilfenil)-NH-	H
65	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-dimetilfenil)-NH-	H
66	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-OMe-fenil)-NH-	H
67	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-4-OMe-fenil)-NH-	H
68	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,5-dimetilfenil)-NH-	H
69	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-F-3-CH_3-fenil)-NH-	H
70	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-4-CH_3-fenil)-NH-	H
71	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-Cl-3-CH_3-fenil)-NH-	H
72	CH_2	sgl-trans	(2-Cl-5-CF_3-fenil)-NH-	H
73	CH_2	sgl-trans	(3,4-diclorofenil)-NH-	H
74	CH_2	sgl-trans	(2,3-diclorofenil)-NH-	H
75	CH_2	sgl-trans	(2,4-diclorofenil)-NH-	H

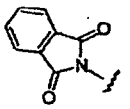
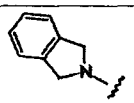
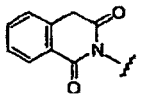
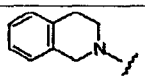
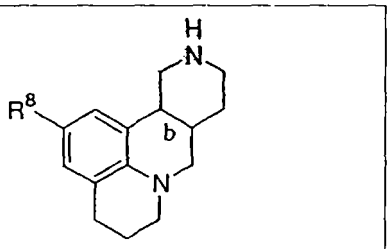
76	CH_2	sgl-cis	(Fenil)-CH_2-NH-	H
77	CH_2	sgl-cis	(3,5-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
78	CH_2	sgl-cis	(2,6-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
79	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
80	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-6-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
81	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
82	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,4-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
83	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
84	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-dimetoxifenil)-CH_2-NH-	H
85	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-dimetoxifenil)-CH_2-NH-	H
86	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Ome-fenil)-CH_2-NH-	H
87	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CH_3-fenil)-CH_2-NH-	H
88	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-F-2-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
89	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-dimetilfenil)-CH_2-NH-	H
90	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,4-bis(trifluorometil)fenil)-CH_2-NH-	H
91	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-CH_2-NH-	H
92	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
93	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4- CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
94	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Sme-fenil)-CH_2-NH-	H
95	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-OCF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
96	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
97	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
98	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
99	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
131	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(5-Cl-2-CN-fenil)-NH-	H
132	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-F-2-CN-fenil)-NH-	H

TABLA 3



Ej. Nº	b	R^8
127	sgl-cis	fenilo
128	sgl-cis	2,4-diclorofenilo
129	sgl-cis	2-CF_3-4-Ome-fenilo
130	sgl-cis	2,6-diclorofenilo

Utilidad

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad terapéutica para enfermedades o trastornos que implican el neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) y agonismo o antagonismo de receptores 5-HT2, como se demuestra por los ensayos que se describen a continuación. La utilidad terapéutica para estas enfermedades o trastornos podría implicar numerosos procedimientos biológicos afectados por serotonina incluyendo, pero sin limitación, el apetito, el humor, el sueño, la actividad sexual y la constricción arterial. Estos procedimientos biológicos también pueden ser importantes para numerosos trastornos del sistema nervioso central (SNC) incluyendo los relacionados con los trastornos afectivos de depresión, ansiedad, psicosis y esquizofrenia, así como trastornos de la ingesta de alimentos tales como anorexia, bulimia y obesidad. Los compuestos de la presente invención tienen potencialmente utilidad terapéutica en otras afecciones en las que se haya implicado la serotonina, tales como migraña, trastorno por déficit de atención o trastorno de hiperactividad con déficit de atención, comportamiento adictivo y trastorno obsesivo compulsivo, así como afecciones asociadas con cefaleas, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal. Por último, los compuestos de la presente invención tienen potencialmente utilidad terapéutica en trastornos neurodegenerativos y afecciones traumáticas representadas por los ejemplos de enfermedad de Alzheimer y traumatismo cerebral/de la médula espinal.

El análisis farmacológico de cada compuesto para antagonismo o agonismo en receptores 5-HT2A y 5-HT2C consistía en estudios *in vitro* e *in vivo*. Los análisis *in vitro* incluían determinaciones de Ki en receptores 5-HT2A y 5-HT2C y una evaluación de la actividad funcional (es decir, agonismo o antagonismo) en cada clase de receptor por ensayos de hidrólisis de IP3. Se realizaron ensayos de receptor adicionales para evaluar la especificidad de receptor de receptores 5-HT2A y 5-HT2C sobre receptores de monoamina y de daño (por ejemplo, histamina, dopamina y muscarínicos). Un compuesto se considera activo como un antagonista de 5-HT2A o un agonista de 5-HT2C si tiene un valor de CI_{50} o un valor de Ki de menos de aproximadamente 50 micromolar; preferiblemente menor de aproximadamente 0,1 micromolar; más preferiblemente menor de aproximadamente 0,01 micromolar. Usando los ensayos descritos en este documento, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tienen un valor de CI54 de menos de aproximadamente 50 micromolar para antagonismo de 5-HT2A o agonismo de 5-HT2C.

Los ensayos *in vivo* evaluaron la actividad del compuesto en una diversidad de paradigmas conductuales, incluyendo contracción nerviosa de la cabeza por quipazina, modelos de alimentación agudos y crónicos, modelos de ansiedad y depresión (impotencia aprendida, laberinto en forma de signo más elevado, Geller-Siefter, aversión condicionada al sabor, reactividad al sabor, secuencia de saciedad). Además, estos modelos reflejan la actividad como un antagonista de 5-HT2A (contracción nerviosa de la cabeza por quipazina, modelos de depresión) o agonista de 5-HT2C (modelos de alimentación, modelos de ansiedad, modelos de depresión) y proporcionan algunos indicios respecto a la biodisponibilidad, metabolismo y farmacocinética.

Se realizaron experimentos de unión a radioligando en receptores 5-HT2A y 5-HT2C humanos recombinantes expresados en células HEK293E. Las afinidades de compuestos de la presente invención para unirse a estos receptores se determinan por su capacidad para competir por la unión de [^{125}I]-1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-amino-propano (DOI) en el 5-HT2A o 5-HT2C. Las referencias generales para ensayos de unión incluyen 1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M (1996) Receptor subtype and density determine the coupling repertoire of the 5-HT2 receptor subfamily. Life Sci., 59 (13): 1081-95, J Med Chem 1988 Ene; 31 (1): 5-7; 2) Glennon RA, Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988) [125I]-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane: an iodinated radioligand that specifically labels the agonist high-affinity state of 5-HT2 serotonin receptors. J Med. Chem. 31 (1): 5-

7 y 3) Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992) Molecular pharmacological differences in the interaction of serotonin with 5-hydroxytryptaminelC and 5-hydroxytryptamine2 receptors. Mol Pharmacol., 42 (2): 328-35.

Las propiedades funcionales de compuestos (eficacia y potencia) se determinaron en células completas que expresaban receptores 5-HT2A o 5-HT2C por evaluación de su capacidad para estimular o inhibir la hidrólisis de fosfoinositol mediada por receptor. Los procedimientos usados se describen a continuación.

Ensayos de unión in vitro

Expresión estable de receptores 5-HT2A y 5-HT2C en células HEK293E

Se generaron líneas celulares estables por transfección de células 293EBNA con plásmidos que contenían ADNc de 5-HT2A, 5-HT2B o 5-HT2C (isoforma editada VNV) usando fosfato de calcio. Estos plásmidos también contenían el promotor inmediato temprano de citomegalovirus (CMV) para dirigir la expresión de receptor y el oriP de EBV para su mantenimiento como un elemento extracromosómico y el gen hph de *E. Coli* para proporcionar resistencia a higromicina B (Horlick y col., 1997). Se mantuvieron células transfectadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10% dializado a 37ºC en un entorno húmedo (CO_2 al 5%) durante 10 días. Las células 5-HT2A se adaptaron a cultivo en matraz rotativo para procesamiento en masa mientras que era necesario mantener las otras líneas como cultivos adherentes. El día de la recogida, las células se lavaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS), se contaron y se almacenaron a -80ºC.

Preparación de membrana

El día del ensayo, se descongelaron en hielo sedimentos de células completas (que contenían aproximadamente 1×10^8 células) que expresaban el receptor 5-HT2A o 5-HT2C y se homogeneizaron en Tris HCl 50 mM (pH 7,7) que contenía EDTA 1,0 mM usando Brinkman Polytron (PT-10, ajuste 6 durante 10 s). El homogeneizado se centrifugó a $48.000 \times g$ durante 10 min y el sedimento resultante se lavó dos veces mediante etapas de homogeneización y centrifugación repetidas. El sedimento final se resuspendió en tampón tisular y se realizaron determinaciones de proteína mediante el ensayo de ácido bicincónico (BCA) (Pierce Co., IL) usando albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayos de unión a radioligando para los receptores 5-HT2A y 5-HT2C

Se realizaron estudios de unión a radioligando para determinar las afinidades de unión (valores Ki) de compuestos para los receptores 5-HT2A, 5-HT2B o 5-HT2C recombinantes humanos (Fitzgerald y col., 1999). Se realizaron ensayos en placas de 96 pocillos de polipropileno desechables (Costar Corp., Cambridge, MA) y se iniciaron mediante la adición de homogeneizado de membrana de 5-HT2A , 5-HT2B o 5-HT2C en tampón tisular (10-30 μg/pocillo) a tampón de ensayo (Tris HCl 50 mM, EDTA 0,5 mM, pargilina 10 mM, $MgSO_4$ 10 mM, ácido ascórbico al 0,05%, pH 7,5) que contenía [^{125}I]DOI para los receptores 5-HT2A y 5-HT2C (0,3-0,5 nM, final) o [^{3}H]LSD (2-2,5 nM, final) para el receptor 5-HT2B, con o sin fármaco competidor (es decir, entidad química recién sintetizada). Para un experimento de competición típico, se hizo competir una concentración fija de radioligando con concentraciones por duplicado de ligando (12 concentraciones que variaban de 10 picomolar a 10 micromolar). Las mezclas de reacción se incubaron hasta el equilibrio durante 45 min a 37ºC y se interrumpieron por filtración rápida (colector de células; Inotech Biosystems Inc. Lansing, MI) sobre filtros de fibra de vidrio GFF que se habían empapado previamente en polietilenimina al 0,3%. Los filtros se lavaron en tampón Tris HCl 50 mM enfriado en hielo (pH 7,5) y después se contaron en un contador gamma para los ensayos de 5-HT2A y 5-HT2C, o mediante espectroscopía de centelleo líquido para el ensayo de 5-HT2B.

Estudios de hidrólisis de fosfoinositida

La capacidad de compuestos recién sintetizados para estimular la hidrólisis de fosfoinositida (PI) se controló en células completas usando una variante (Egan y col., 1998) de un protocolo descrito anteriormente (Berridge y col., 1982). Las células HEK293E que expresan receptor 5-HT2A, 5-HT2B o 5-HT2C humano se levantaron con EDTA 0,5 mM y se sembraron en placas a una densidad de 100.000/pocillo sobre placas de 24 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en suero de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contenía alta glucosa, glutamina 2 mM, suero fetal de ternera dializado al 10%, higromicina B 250 μg/ml y G418 250 μg/ml. Después de un periodo de 24-48 h, los medios de cultivo se eliminaron y se sustituyeron con DMEM sin suero fetal de ternera e inositol (Gibco BRL). Después, las células se incubaron con DMEM (sin suero ni inositol) que contenía una concentración final de mio-[^{3}H]inositol 0,5 μCi/pocillo durante 16-18 h. Después de esta incubación, las células se lavaron con DMEM (sin suero o inositol) que contenía LiCl 10 mM y pargilina 10 μM y después se incubaron durante 30 min con los mismos medios pero que ahora contenían uno de varios compuestos de ensayo. Se interrumpieron las reacciones por aspiración de los medios y lisis de las células mediante congelación-descongelación. Se extrajeron las [^{3}H]fosfoinositidas con cloroformo/metanol (1:2 v/v), se separaron mediante cromatografía de intercambio aniónico (resina AGI-X8 de Bio-Rad) y se contaron mediante espectroscopía de centelleo líquido como se ha escrito anteriormente (Egan y col., 1998).

Análisis de datos

Las constantes de disociación aparente en equilibrio (Ki) de los experimentos de competición se calcularon usando un programa iterativo de ajuste de curvas por regresión no lineal (GraphPad Prism; San Diego, CA). Para los experimentos de hidrólisis de PI, se calcularon las CE50 usando un "pseudo"-modelo de Hill de un sitio: y = ((Rmáx - Rmín)/(1 + R/CE50)nH)) + Rmáx, donde R = respuesta (DeltaGraph, Monterey, CA). Se obtuvo la Emáx (respuesta máxima) de los máximos de la curva ajustada (estimulación de IP neta) para cada compuesto. Se determinó la actividad intrínseca (IA) por expresión de la Emáx de un compuesto como porcentaje de la Emáx de 5-HT (IA = 1,0).

Experimentos in vivo para ligandos serotoenérgicos

Eficacia preclínica, potencia y propensión a efectos secundarios.

a) *Eficacia antiserotonina*

Antagonismo de la contracción nerviosa de la cabeza inducida por quipazina en raaa. La quipazina, un antagonista en receptores de 5-HT, produce una respuesta de contracción nerviosa de la cabeza característica en ratas. Los antagonistas del receptor de 5-HT antagonizan eficazmente este efecto conductual inducido por agonista de 5-HT (Lucki y col., 1984). Por consiguiente, el modelo de contracción nerviosa de la cabeza inducida por quipazina en rata puede funcionar como una correlación conductual *in vivo* para la unión a receptor de 5-HT. Se administraron compuestos 30 minutos antes del ensayo conductual (y 25 minutos antes de la quipazina) y se determinó un antagonismo relacionado con la dosis de la respuesta a quipazina.

b) *Eficacia antipsicótica*

Inhibición de la respuesta de evitación condicionada (CAR) en rata. Las ratas se entrenaron para evitar sistemáticamente (trepando sobre una barra suspendida del techo de la cámara de ensayo) una descarga eléctrica en las patas (0,75 mA) suministrado al suelo de rejilla de la cámara de ensayo. Todos los fármacos antipsicóticos inhiben eficazmente esta respuesta de evitación condicionada (Arnt, 1982). La capacidad de un compuesto para inhibir esta respuesta se usa para determinar la eficacia antipsicótica de candidatos a fármacos potenciales.

c) *Propensión a efectos secundarios extrapiramidales*

Inducción de catalepsia en ratas. Los fármacos antipsicóticos típicos producen efectos secundarios extrapiramidales (EPS) a dosis clínicamente eficaces. El indicador preclínico más ampliamente aceptado de la propensión a EPS en seres humanos es un síndrome de catalepsia inducida por fármacos en rata (Costall y Naylor, 1975), una afección por la que el animal permanecerá inmóvil en una postura impuesta externamente (análoga a un estupor catatónico en seres humanos). Las ratas se ensayaron para inducción de catalepsia en un ensayo de respuesta a la dosis después de la administración oral de compuestos.

d) *Penetración en el SNC; ocupación de receptores cerebrales in vivo*

Unión *in vivo*. Para determinar el nivel de la ocupación de receptores *in vivo*, se usa un protocolo de unión a receptores *in vivo*. Este procedimiento usa un radioligando apropiado para marcar el receptor de interés. Por ejemplo, para medir tanto receptores D2 de dopamina como 5-HT2A *in vivo*, se puede usar ^{3}H-N-metil-espiperona (^{3}H-NMSP), (Frost, y col. 1987). El procedimiento usa ratas (o ratones) en ayunas durante una noche. Para medir los efectos de compuestos sobre los receptores de interés, los compuestos se dosifican, habitualmente p. o., por ejemplo, en 2 microlitros/gramo de peso corporal en una suspensión de Methocel al 0,25%. El compuesto radiomarcado (en este ejemplo, ^{3}H -NMSP) se administra por inyección y i. v. en la vena de la cola (marcador de 10 microcuries/200 gramos de rata). Se usan experimentos de curso de tiempo para determinar el tiempo óptimo de unión para el compuesto tanto radiomarcado como sin marcar. Estos intervalos de tiempo óptimos se usan para todos los experimentos de respuesta a la dosis posteriores. Después del intervalo de tiempo apropiado de exposición a compuesto/radioligando, los animales se sacrificaron y se disecaron las regiones cerebrales pertinentes (corteza frontal para 5-HT2A y cuerpo estriado para receptores D2) y se examinaron para determinar su contenido de radiactividad. El nivel de unión inespecífica se determina por examen de una región cerebral que se sepa que no contiene el receptor de interés (en este caso el cerebelo) o por administración de un exceso de compuesto que se sabe que interacciona farmacológicamente con el receptor.

Bibliografía

Arnt, J. *Acta Pharmacol. et Toxicol*. 1982: 51, 321-329.

Berridge M. J., **Downes** P. C., **Hanley** M. R. (1982) Lithium amplifies agonist-dependent phosphotidyinositol response in brain and salivary glands. *Biochem. J*., 206, 587-595.

Costall, B y **Naylor**, RJ. *Psychopharmacology*. 1975: 43, 69-74,

Egan C. T., **Herrick-Davis** K., **Miller** K., **Glennon** R. A., y **Teitler** M. (1998) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Psychopharmacology*, 136, 409-414.

Fitzgerald LW, **Conklin** DS, **Krause** CM, **Marshall** AP, **Patterson** JP, **Tran** DP, **Iyer** G, **Kostich** WA, **Largent** BL, **Hartig** PR (1999) High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. *J. Neurochem*., 72, 2127-2134.

Frost, J. J., **Smith**, A. C., **Kuhar**, M. J., **Dannals**, R. F., **Wagner**, H. N., 1987, *In Vivo* Binding of 3H-N-Methylspiperone to Dopamine and Serotonin Receptors. *Life Sciences*, 40: 987-995.

Horlick, R. A., **Sperle**, K., **Breth**, L. A., **Reid**, C. C., **Shen**, E. S., **Robbinds**, A. K., **Cooke**, G. M. **Largent**, B. L. (1997) Rapid Generation of stable cell lines expressing corticotrophin-releasing hormone receptor for drug discovery. *Protein Expr. Purif*. 9, 301-308,

Lucki, I, **Nobler**, M. S., **Frazer**, A., 1984, Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 228 (1): 133-139.

Dosificación y formulación

Los compuestos agonistas de serotonina y antagonistas de serotonina de esta invención pueden administrarse como tratamiento para el control o la prevención de trastornos del sistema nervioso central incluyendo obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño y sexuales, migraña y otras afecciones asociadas con cefaleas, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal por cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente, es decir, receptores 5-HT2, en el cuerpo de un mamífero. Puede administrarse por cualquier medio convencional disponible para el uso junto con compuestos farmacéuticos, como un agente terapéutico individual o en una combinación de agentes terapéuticos. Puede administrarse en solitario, pero preferiblemente se administra con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración seleccionada y a la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación sostenida o liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Así mismo, también pueden administrase en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por los especialistas en las técnicas farmacéuticas.

La dosificación administrada, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la edad, salud y peso del destinatario; la naturaleza y grado de los síntomas; la clase de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado. A modo de orientación general, puede esperarse que una dosificación diaria de ingrediente activo sea de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosis preferida de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; siendo la dosis más preferida de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrase en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Las formas de dosificación de composiciones adecuadas para la administración contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará presente generalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-95% en peso basándose en el peso total de la composición. El ingrediente activo puede administrarse por vía oral en formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos y polvos o en formas de dosificación líquidas tales como elixires, jarabes y suspensiones. También puede administrarse por vía parental, en formas de dosificación líquida estériles.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos obtenidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación a lo largo de un periodo de horas. Los comprimidos obtenidos por compresión pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos por una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para su disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Son agentes estabilizantes adecuados agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico en solitario o combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parentales pueden contener conservantes tales

como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorobutanol. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en *Remington's Pharmaceutical Sciences,* anteriormente un texto de referencia convencional en este campo.

Pueden ilustrarse formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de esta invención a continuación:

Cápsulas

Pueden prepararse un gran número de cápsulas unitarias por carga de cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de esteárico de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Puede prepararse una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarse por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Después las cápsulas deberían lavarse y secarse.

Comprimidos

Pueden prepararse un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación sea de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para aumentar la sabrosidad o retrasar la absorción.

Suspensión

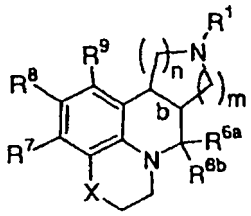
Puede prepararse una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 ml contenga 25 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 mg de vanilina.

Inyectable

Puede prepararse una composición parenteral adecuada para administración por inyección por agitación del 1,5% en peso de ingrediente activo en el 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza mediante técnicas usadas comúnmente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

b es un enlace sencillo, donde los hidrógenos puente son cis o trans;

X es $-CH_2-$, R^1 se selecciona entre H, alquilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, cicloalquilo C_{3-6}, -(alquil C_{1-3}) cicloalquilo C_{3-6}, -(alquenil C_{2-3})cicloalquilo C_{3-6} y -(alquinil C_{2-3})cicloalquilo C_{3-6},

R^{6a} es H o alquilo C_{1-4};

R^{6b} es H; como alternativa, R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar =O o =S;

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y (haloalquil C_{1-4})oxi;

R^8 se selecciona entre H; fenilo sustituido con O-S R^{33}; y $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{12a}, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-1 R^{12a}, alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-1 R^{12a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^{33}, arilo sustituido con 0-5 R^{33}; resto carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{33} y sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituido con 0-3 R^{31};

R^{12a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre fenilo sustituido con 0-5 R^{33}; resto carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{33} y sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituido con 0-3 R^{31};

R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4};

como alternativa, R^{12} y R^{13}, cuando se unen a N, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S, donde dicho sistema de anillos heterocíclicos bicíclico está insaturado o parcialmente saturado, donde dicho sistema de anillos heterocíclicos bicíclico está sustituido con 0-3 R^{16};

R^{16}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, (haloalquil C_{1-3})-oxi-, (alquiloxi C_{1-3})-, y =O;

R^{31}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, alquilo C_{1-4} y =O;

R^{33}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, $SO_{2R}{}^{45}$, $NR^{46}R^{47}$, -C(=O)H, =O, fenilo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-4}, (haloalquil C_{1-4})-oxi-, (alquiloxi C_{1-4})-, (alquiltio C_{1-4})-, (alquil C_{1-4})-C(=O)-, (alquil C_{1-4})-C(=O)NH-, (alquil C_{1-4})-OC(=O)-, (alquil C_{1-4})-C(=O)O-, (cicloalquil C_{3-6})-oxi-, (cicloalquilmetil C_{3-6})-oxi-; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$ o (alquil C_{1-4})CO_2-; y

alquenilo C_{2-6} sustituido con OH, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, $-SO_2R^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $NR^{46}R^{47}C(=O)-$, o (alquil C_{1-4})CO_2-;

R^{45} es alquilo C_{1-4};

R^{46}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

R^{47}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4}, -C(=O)NH(alquilo C_{1-4}), $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), -C(=O)O(alquilo C_{1-4}), -C(=O)(alquilo C_{1-4}) y -C(=O)H;

n es 1 ó 2;

m es 1 ó 2; y

n más m es 2, 3 ó 4.

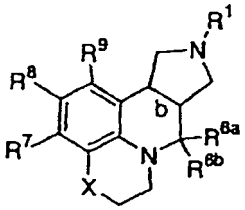
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 2-etilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilpentilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NO_2$ y OH.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I-a)



(I-a)

en la que:

b es un enlace sencillo donde los hidrógenos puente son cis o trans;

X es $-CH_2-$,

R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, *trans*-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-butenilo, *trans*-2-pentenilo, cis-2-pentenilo, 4-pentenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH-CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, -C=CH, $-C=C-CH_3$ y $-CH_2-C=CH$; y

R^{6a} es H;

R^{6b} es H;

como alternativa, R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar =O;

R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, nitro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi,

R^8 se selecciona entre fenilo; 2-Cl-fenilo; 2-F-fenilo; 2-Br-fenilo; 2-CN-fenilo;

2-Me-fenilo; $2-CF_3$-fenilo; 2-MeO-fenilo; $2-CF_3O$-fenilo;

$2-NO_2$-fenilo; 2-MeS-fenilo; 2-CHO-fenilo; $2-HOCH_2$-fenilo;

3-Cl-fenilo; 3-F-fenilo; 3-Br-fenilo; 3-CN-fenilo;

3-Me-fenilo; 3-Et-fenilo; 3-n-Pr-fenilo; 3-isoPr-fenilo;

3-n-Bu-fenilo; $3-CF_3$-fenilo; 3-MeO-fenilo; 3-MeS-fenilo;

3-isopropoxifenilo; $3-CF_3O$-fenilo; $3-NO_2$-fenilo;

3-CHO-fenilo; $3-HOCH_2$-fenilo; $3-MeOCH_2$-fenilo;

3-Me_2NCH_2-fenilo;

4-Cl-fenilo; 4-F-fenilo; 4-Br-fenilo; 4-CN-fenilo;

4-Me-fenilo; 4-Et-fenilo; 4-n-Pr-fenilo;

4-iso-Pr-fenilo; 4-n-Bu-fenilo; 4-CF_3-fenilo;

4-MeO-fenilo; 4-isopropoxifenilo; 4-CF_3O-fenilo;

4-MeS-fenilo;

4-acetilfenilo; 3-acetamidofenilo; 4-piridilo;

2-furanilo; 2-tiofenilo; 2-naftilo; 1-pirrolidinilo,

2,3-diCl-fenilo; 2,3-diF-fenilo; 2,3-diMe-fenilo;

2,3-diCF_3-fenilo; 2,3-diMeO-fenilo; 2,3-diCF_3O-fenilo;

2,4-diCl-fenilo; 2,4-diF-fenilo; 2,4-diMe-fenilo;

2,4-diCF_3-fenilo; 2,4-diMeO-fenilo; 2,4-diCF_3O-fenilo;

2,5-diCl-fenilo; 2,5-diF-fenilo; 2,5-diMe-fenilo;

2,5-diCF_3-fenilo; 2,5-diMeO-fenilo; 2,5-diCF_3O-fenilo;

2,6-diCl-fenilo; 2,6-diF-fenilo; 2,6-diMe-fenilo;

2,6-diCF_3-fenilo; 2,6-diMeO-fenilo; 2,6-diCF_3O-fenilo;

3,4-diCl-fenilo; 3,4-diF-fenilo; 3,4-diMe-fenilo;

3,4-diCF_3-fenilo; 3,4-diMeO-fenilo; 3,4-diCF_3O-fenilo;

2,4,6-triCl-fenilo; 2,4,6-triF-fenilo;

2,4,6-triMe-fenilo; 2,4,6-triCF_3-fenilo;

2,4,6-triMeO-fenilo; 2,4,6-triCF_3O-fenilo;

2,4,5-triMe-fenilo; 2,3,4-triF-fenilo;

2-Me-4-MeO-5-F-fenilo; 2,6-diCl-4-MeO-fenilo;

2,4-diMeO-6-F-fenilo; 2,6-diF-4-Cl-fenilo;

2,3,4,6-tetraF-fenilo; 2,3,4,5,6-pentaF-fenilo;

2-Cl-4-F-fenilo; 2-Cl-6-F-fenilo; 2-Cl-3-Me-fenilo;

2-Cl-4-MeO-fenilo; 2-Cl-4-EtO-fenilo;

2-Cl-4-iPrO-fenilo; 2-Cl-4-CF_3-fenilo;

2-Cl-4-CF_3O-fenilo; 2-Cl-4-$(CHF_2)O$-fenilo;

2-F-3-Cl-fenilo; 2-F-4-MeO-fenilo; 2-F-5-Me-fenilo;

2-Me-3-Cl-fenilo; 2-Me-3-CN-fenilo; 2-Me-4-Cl-fenilo;

2-Me-4-F-fenilo; 2-Me-4-CN-fenilo; 2-Me-4-MeO-fenilo;

2-Me-4-EtO-fenilo; 2-Me-4-MeS-fenilo;

2-Me-4-H_2NCO-fenilo; 2-Me-4-MeOC(=O)-fenilo;

2-Me-4-$CH_3C(=O)$-fenilo; 2-Me-5-F-fenilo;

2-Et-4-MeO-fenilo; 2-MeO-5-F-fenilo;

2-MeO-4-isopropil-fenilo; 2-CF_3-4-Cl-fenilo;
2-CF_3-4-F-fenilo; 2-CF_3-4-MeO-fenilo;
2-CF_3-4-EtO-fenilo; 2-CF_3-4-iPrO-fenilo;
2-CF_3-4-CN-fenilo; 2-CF_3-6-F-fenilo;
2-CHO-4-MeO-fenilo; 2-MeOC(=O)-3-MeO-fenilo;
2-CH_3CH(OH)-4-MeO-fenilo; 2-CH_3CH(OH)-4-F-fenilo;
2-CH_3CH(OH)-4-Cl-fenilo; 2-CH_3CH(OH)-4-Me-fenilo;
2-CH_3CH(OMe)-4-MeO-fenilo; 2-CH_3C(=O)-4-MeO-fenilo;
2-CH_3C(=O)-4-F-fenilo; 2-CH_3C(=O)-4-Cl-fenilo;
2-CH_3C(=O)-4-Me-fenilo; 2-H_2C(OH)-4-MeO-fenilo;
2-H_2C(OMe)-4-MeO-fenilo; 2-H_3CCH_2CH(OH)-4-MeO-fenilo;
2-H_3CCH_2C(=O)-4-MeO-fenilo; 2-$CH_3CO_2CH_2CH_2$-4-MeO-fenilo;
(Z)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-fenilo;
(E)-2-$HOCH_2CH$=CH-4-MeO-fenilo;
(Z)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-fenilo;
(E)-2-CH_3CO_2CH=CH-4-MeO-fenilo;
2-$CH_3OCH_2CH_2$-4-MeO-fenilo;
3-CN-4-F-fenilo; 3-H_2NCO-4-F-fenilo;
tetrahidroquinolin-1-ilo;
tetrahidroindolin-1-ilo;
tetrahidroisoindolin-1-ilo;
fenil-NH-; pirid-3-il-NH-;
(4-Me-pirid-3-il)-NH-; (4-Cl-pirid-3-il)-NH-;
(1-naftil)-NH-; (2-naftil)-NH-;
(2-Me-naft-1-il)-NH-; (4-Me-naft-1-il)-NH-;
(3-quinolinil)-NH-;
(2-[1,1'-bifenil])-NH-; (3-[1,1'-bifenil])-NH-;
(4-[1,1'-bifenil])-NH-; (2-F-fenil)-NH-;
(2-Cl-fenil)-NH-; (2-CF_3-fenil)-NH-;
(2-CH_3-fenil)-NH-; (2-OMe-fenil)-NH-;
(2-CN-fenil)-NH-; (2-OCF_3-fenil)-NH-;
(2-SMe-fenil)-NH-; (3-F-fenil)-NE-;
(3-Cl-fenil)-NH-; (3-CF_3-fenil)-NH-;
(3-CH_3-fenil)-NH-; (3-OMe-fenil)-NH-;
(3-CN-fenil)-NH-; (3-OCF_3-fenil)-NH-;
(3-SMe-fenil)-NH-; (4-F-fenil)-NH-;

(4-Cl-fenil)-NH-; (4-CF_3-fenil)-NH-;
(4-CH_3-fenil)-NH-; (4-OMe-fenil)-NH-;
(4-CN-fenil)-NH-; (4-OCF_3-fenil)-NH-;
(4-SMe-fenil)-NH-; (2,3-diCl-fenil)-NH-;
(2,4-diCl-fenil)-NH-; (2,5-diCl-fenil)-NH-;
(2,6-diCl-fenil)-NH-; (3,4-diCl-fenil)-NH-;
(3,5-diCl-fenil)-NH-; (2,3-diF-fenil)-NH-;
(2,4-diF-fenil)-NH-; (2,5-diF-fenil)-NH-;
(2,6-diF-fenil)-NH-; (3,4-diF-fenil)-NH-;
(3,5-diF-fenil)-NH-; (2,3-diCH_3-fenil)-NH-;
(2,4-diCH_3-fenil)-NH-; (2,5-diCH_3-fenil)-NH-;
(2,6-diCH_3-fenil)-NH-; (3,4-diCH_3-fenil)-NH-;
(3,5-diCH_3-fenil)-NH-; (2,3-diCF_3-fenil)-NH-;
(2,4-diCF_3-fenil)-NH-; (2,5-diCF_3-fenil)-NH-;
(2,6-diCF_3-fenil)-NH-; (3,4-diCF_3-fenil)-NH-;
(3,5-diCF_3-fenil)-NH-; (2,3-diOMe-fenil)-NH-;
(2,4-diOMe-fenil)-NH-; (2,5-diOMe-fenil)-NH-;
(2,6-diOMe-fenil)-NH-; (3,4-diOMe-fenil)-NH-;
(3,5-diOMe-fenil)-NH-; (2-F-3-Cl-fenil)-NH-;
(2-F-4-Cl-fenil)-NH-; (2-F-5-Cl-fenil)-NH-;
(2-F-6-Cl-fenil)-NH-; (2-F-3-CH_3-fenil)-NH-;
(2-F-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-F-5-CH_3-fenil)-NH-;
(2-F-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-F-3-CF_3-fenil)-NH-;
(2-F-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-F-5-CF_3-fenil)-NH-;
(2-F-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-F-3-OMe-fenil)-NH-;
(2-F-4-OMe-fenil)-NH-; (2-F-5-OMe-fenil)-NH-;
(2-F-6-OMe-fenil)-NH-; (2-Cl-3-F-fenil)-NH-;
(2-Cl-4-F-fenil)-NH-; (2-Cl-5-F-fenil)-NH-;
(2-Cl-6-F-fenil)-NH-; (2-Cl-3-CH_3-fenil)-NH-;
(2-Cl-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-Cl-5-CH_3-fenil)-NH-;
(2-Cl-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-Cl-3-CF_3-fenil)-NH-;
(2-Cl-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-Cl-5-CF_3-fenil)-NH-;
(2-Cl-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-Cl-3-OMe-fenil)-NH-;
(2-Cl-4-OMe-fenil)-NH-; (2-Cl-5-OMe-fenil)-NH-;
(2-Cl-6-OMe-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-F-fenil)-NH-;
(2-CH_3-4-F-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-F-fenil)-NH-;

(2-CH_3-6-F-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-Cl-fenil)-NH-;
(2-CH_3-4-Cl-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-Cl-fenil)-NH-;
(2-CH_3-6-Cl-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-CF_3-fenil)-NH-;
(2-CH_3-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)-NH-;
(2-CH_3-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-CH_3-3-OMe-fenil)-NH-;
(2-CH_3-4-OMe-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-OMe-fenil)-NH-;
(2-CH_3-6-OMe-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-F-fenil)-NH-;
(2-CF_3-4-F-fenil)-NH-; (2-CF_3-5-F-fenil)-NH-;
(2-CF_3-6-F-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-Cl-fenil)-NH-;
(2-CF_3-4-Cl-fenil)-NH-; (2-CF_3-5-Cl-fenil)-NH-;
(2-CF_3-6-Cl-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-CH_3-fenil)-NH-;
(2-CF_3-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)-NH-;
(2-CF_3-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-CF_3-3-OMe-fenil)-NH-;
(2-CF_3-4-OMe-fenil)-NH-; (2-CF_3-5-OMe-fenil)-NH-;
(2-CF_3-6-OMe-fenil)-NH-; (2-OMe-3-F-fenil)-NH-;
(2-OMe-4-F-fenil)-NH-; (2-OMe-5-F-fenil)-NH-;
(2-OMe-6-F-fenil)-NH-; (2-OMe-3-Cl-fenil)-NH-;
(2-OMe-4-Cl-fenil)-NH-; (2-OMe-5-Cl-fenil)-NH-;
(2-OMe-6-Cl-fenil)-NH-; (2-OMe-4-CN-fenil)-NH-;
(2-OMe-4-CHO-fenil)-NH-; (2-OMe-3-CH_3-fenil)-NH-;
(2-OMe-4-CH_3-fenil)-NH-; (2-OMe-5-CH_3-fenil)-NH-;
(2-OMe-6-CH_3-fenil)-NH-; (2-OMe-3-CF_3-fenil)-NH-;
(2-OMe-4-CF_3-fenil)-NH-; (2-OMe-5-CF_3-fenil)-NH-;
(2-OMe-6-CF_3-fenil)-NH-; (2-acetil-4-Cl-fenil)-NH-;
(2-acetil-4-Me-fenil)-NH-; (2-acetil-4-MeO-fenil)-NH-;
(2-CH_3CH(OH)-4-Cl-fenil)-NH-;
(2-CH_3CH(OH)-4-Me-fenil)-NH-;
(2-CH_3CH(OH)-4-MeO-fenil)-NH-;
(3-CF_3-4-Cl-fenil)-NH-; (3-F-4-CHO-fenil)-NH-;
(3-CH_3-4-CN-fenil)-NH-; (3-CH_3-4-MeO-fenil)-NH-;
(3-CH_3-4-Cl-fenil)-NH-; (3-CH_3-4-F-fenil)-NH-;
(3-F-5-CF_3-fenil)-NH-;
(3-CH_3-4-CO_2Me-fenil)NH-; (3-CF_3-4-C(O)CH_3-fenil)NH-;
3-CHO-4-OMe-fenil)-NH-; (4-F-3-CF_3-fenil)-NH-;
(2,3,5-triCl-fenil)-NH-; (2,4,5-triF-fenil)-NH-;
(2,6-diCl-3-Me-fenil)-NH-; (3,5-diMe-4-MeO-fenil)-NH;

(2-F-3-Cl-6-CF_3-fenil)-NH-;

bencil-NH-; (3-quinolinil)CH_2NH-; (2-F-fenil)CH_2NH-;

(2-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-fenil)CH_2NH-;

(2-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-fenil)CH_2NH-;

(2-CN-fenil)CH_2NH-; (2-OCF_3-fenil)CH_2NH-;

(2-SMe-fenil)CH_2NH-; (3-F-fenil)CH_2NH-;

(3-Cl-fenil)CH_2NH-; (3-CF_3-fenil)CH_2NH-;

(3-CH_3-fenil)CH_2NH-; (3-OMe-fenil)CH_2NH-;

(3-CN-fenil)CH_2NH-; (3-OCF_3-fenil)CH_2NH-;

(3-SMe-fenil)CH_2NH-; (4-F-fenil)CH_2NH-;

(4-Cl-fenil)CH_2NH-; (4-CF_3-fenil)CH_2NH-;

(4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (4-OMe-fenil)CH_2NH-;

(4-CN-fenil)CH_2NH-; (4-OCF_3-fenil)CH_2NH-;

(4-SMe-fenil)CH_2NH-; (2,3-diCl-fenil)CH_2NH-;

(2,4-diCl-fenil)CH_2NH-; (2,5-diCl-fenil)CH_2NH-;

(2,6-diCl-fenil)CH_2NH-; (3,4-diCl-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diCl-fenil)CH_2NH-; (2,3-diF-fenil)CH_2NH-;

(2,4-diF-fenil)CH_2NH-; (2,5-diF-fenil)CH_2NH-;

(2,6-diF-fenil)CH_2NH-; (3,4-diF-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diF-fenil)CH_2NH-; (2,3-diCH_3-fenil)CH_2NH-;

(2,4-diCH_3-fenil)CH_2NH-; (2,5-diCH_3-fenil)CH_2NH-;

(2,6-diCH_3-fenil)CH_2NH-; (3,4-diCH_3-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diCH_3-fenil)CH_2NH-; (2,3-diCF_3-fenil)CH_2NH-;

(2,4-diCF_3-fenil)CH_2NH-; (2,5-diCF_3-fenil)CH_2NH-;

(2,6-diCF_3-fenil)CH_2NH-; (3,4-diCF_3-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diCF_3-fenil)CH_2NH-; (2,3-diOMe-fenil)CH_2NH-;

(2,4-diOMe-fenil)CH_2NH-; (2,5-diOMe-fenil)CH_2NH-;

(2,6-diOMe-fenil)CH_2NH-; (3,4-diOMe-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diOMe-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-Cl-fenil)CH_2NH-;

(2-F-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-Cl-fenil)CH_2NH-;

(2-F-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;

(2-F-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-CH_3-fenil)CH_2NH-;

(2-F-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;

(2-F-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;

(2-F-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-F-3-OMe-fenil)CH_2NH-;

(2-F-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-F-5-OMe-fenil)CH_2NH-;

(2-F-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-Cl-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-Cl-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CH_3-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-CH_3-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-3-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-4-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-CF_3-5-OMe-fenil)CH_2NH-;
(2-CF_3-6-OMe-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-F-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-F-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-F-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-F-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-Cl-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-4-CN-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-CHO-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-CH_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-CH_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-3-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-4-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-OMe-5-CF_3-fenil)CH_2NH-;
(2-OMe-6-CF_3-fenil)CH_2NH-; (2-acetil-4-Cl-fenil)CH_2NH-;
(2-acetil-4-Me-fenil)CH_2NH-;
(2-acetil-4-MeO-fenil)CH_2NH-;

(2-$CH_3CH(OH)$-4-Cl-fenil)CH_2NH-;

(2-$CH_3CH(OH)$-4-Me-fenil)CH_2NH-;

(2-$CH_3CH(OH)$-4-MeO-fenil)CH_2NH-;

(3-CF_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (3-F-4-CHO-fenil)CH_2NH-;

(3-CH_3-4-CN-fenil)CH_2NH-; (3-CH_3-4-MeO-fenil)CH_2NH-;

(3-CH_3-4-Cl-fenil)CH_2NH-; (3-CH_3-4-F-fenil)CH_2NH-;

(4-F-3-CF_3-fenil)CH_2NH-; (3-CH_3-4-CO_2Me-fenil)CH_2NH-;

(3-CF_3-4-C(O)CH_3-fenil)CH_2NH-;

(3-CHO-4-OMe-fenil)CH_2NH-;

(2,3,5-triCl-fenil)CH_2NH-;

(2,4,5-triF-fenil)CH_2NH-;

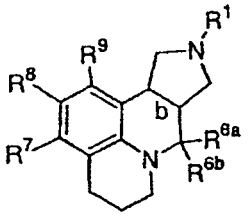
(2,6-diCl-3-Me-fenil)CH_2NH-;

(3,5-diMe-4-MeO-fenil)CH_2NH-; y

(2-F-3-Cl-6-CF_3-fenil)CH_2NH-;

con la condición de que dos de R^7, R^8 y R^9 se seleccionen independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, nitro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y trifluorometoxi.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 de Fórmula (II):



(II)

en la que:

R^7 y R^9, en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo, trifluorometilo y metoxi.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

X es -CH_2-,

R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1,

R^{6a} es H o alquilo C_{1-4};

R^{6b} es H;

como alternativa, R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar =O o =S;

R^{31}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, metilo, etilo y propilo;

R^{33}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, SO_2R^{45}, $NR^{46}R^{47}$, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-5}, haloalquilo C_{1-3}, (haloalquil C_{1-3})-oxi-, (alquiloxi C_{1-3})-, (alquiltio C_{1-3})-, (alquil C_{1-3})-C(=O- y (alquil C_{1-3})-C(=O)NH-;

-SO_2(fenilo). -C(=O)O(alquilo C_{1-4}), -C(=O)(alquilo C_{1-4}) y -C(=O)H;

n es 1 ó 2;

m es 1 ó 2; y

n más m es 2, 3 ó 4.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

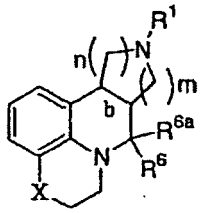
R^{31}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CF_3, metilo y etilo;

R^{33}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, OH, halo, CN, NO_2, CF_3, metilo y etilo;

R^{46}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

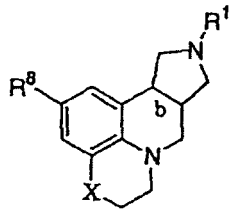
8. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por compuestos descritos en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

TABLA 1



Ej. Nº	X	b	R^6, R^{6a}	n	m	R^1
3	CH_2	sgl-trans	=O	1	1	H
4	CH_2	sgl-trans	H, H	1	1	H
5	CH_2	sgl-trans	=O	1	1	CH_3
6	CH_2	sgl-trans	H, H	1	1	CH_3
10	CH_2	sgl-cis	=O	1	1	H
11	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	H
12	CH_2	sgl-cis	=O	1	1	CH_3
13	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	CH_3
25	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	H, H	1	1	H
26	CH_2	Sgl-cis (8a*S*, 11a*S*)	H, H	1	1	H
102	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	$-CH_2CH_3$
103	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	*n*-propilo
104	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	*n*-butilo
105	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	$-CH_2$-ciclobutilo
106	CH_2	sgl-cis	H, H	1	1	$-CH_2C=C(CH_3)_2$
123	CH_2	sgl-cis	H, H	1	2	H
124	CH_2	sgl-cis	H, H	2	1	H
125	CH_2	sgl-cis	H, H	1	2	CH_3
126	CH_2	sgl-cis	H, H	2	1	CH_3

TABLA 2



Ej. Nº	X	b	R^8	R^1
7	CH_2	sgl-trans	2-CF_3-4-OMe-fenilo	H
14	CH_2	sgl-cis	2-CF_3-4-OMe-fenilo	H
15	CH_2	sgl-cis	fenilo	H
16	CH_2	sgl-cis	fenilo	CH_3
17	CH_2	sgl-cis	fenil-NH-	H
18	CH_2	sgl-cis	(2,4-diclorofenil)-NH-	H
19	CH_2	sgl-cis	(2,5-diclorofenil)-NH-	H
20	CH_2	sgl-cis	4-SMe-fenilo	H
21	CH_2	sgl-cis	2,3-diclorofenilo	H
22	CH_2	sgl-cis	3,4-dimetoxifenilo	H
23	CH_2	sgl-cis	2,5-diclorofenilo	H
24	CH_2	sgl-cis	2-CF_3-fenilo	H
27	CH_2	sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2,4-diclorofenilo	H
28	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CH_3-4-CN-fenilo	H
29	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CH_3-fenilo	H
30	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	3-CH_3-fenilo	H
31	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	4-CH_3-fenilo	H
32	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CHO-4-CH_3-fenilo	H
33	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	2-CH(OH)CH_3-4-CH_3-fenilo	H
34	CH_2	sgl-trans	2,4-diclorofenilo	H
35	CH_2	sgl-trans	2-CF_3-4-(O-*i*Pr)-fenilo	H
36	CH_2	sgl-trans	2-CH_3-4-OMe-fenilo	H
37	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-NH-	H
38	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-F-2-CH_3-fenil)-NH-	H
39	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Cl-5-CF_3-fenil)-NH-	H
40	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-5-CF_3-fenil)-NH-	H
41	CH_2	Sgl-cis (8aR, 11a*R*)	(3-F-5-CF_3-fenil)-NH-	H

42	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CF_3-fenil)-NH-	H
43	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-3-CF_3-fenil)-NH-	H
44	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-Cl-3-CF_3-fenil)-NH-	H
45	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-diclorofenil)-NH-	H
46	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-diclorofenil)-NH-	H
47	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,6-diclorofenil)-NH-	H
48	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Cl-5-CH_3-fenil)-NH-	H
49	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CN-fenil)-NH-	H
50	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-OMe-5-CH_3-fenil)-NH-	H
51	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CN-fenil)-NH-	H
52	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-CN-fenil)-NH-	H
53	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CF_3-fenil)-NH-	H
54	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-CF_3-fenil)-NH-	H
55	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-5-CH_3-fenil)-NH-	H
56	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-quinolinil)-NH-	H
57	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-naftil)-NH-	H
58	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(1-naftil)-NH-	H
59	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Cl-pirid-3-il)-NH-	H
60	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-CH_3-1-naftil)-NH-	H
61	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CH_3-1-naftil)-NH-	H
62	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-dimetilfenil)-NH-	H
63	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CH_3-fenil)-NH-	H
64	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,5-dimetilfenil)-NH-	H
65	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-dimetilfenil)-NH-	H
66	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-OMe-fenil)-NH-	H
67	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-4-OMe-fenil)-NH-	H
68	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,5-dimetilfenil)-NH-	H
69	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-F-3-CH_3-fenil)-NH-	H
70	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-4-CH_3-fenil)-NH-	H
71	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-Cl-3-CH_3-fenil)-NH-	H
72	CH_2	sgl-trans	(2-Cl-5-CF_3-fenil)-NH-	H
73	CH_2	sgl-trans	(3,4-diclorofenil)-NH-	H
74	CH_2	sgl-trans	(2,3-diclorofenil)-NH-	H
75	CH_2	sgl-trans	(2,4-diclorofenil)-NH-	H

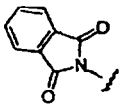
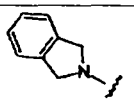
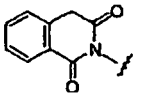
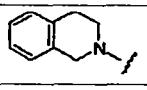
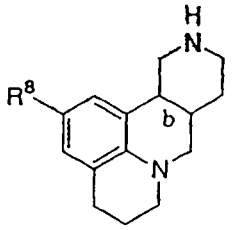
76	CH_2	sgl-cis	(Fenil)-CH_2-NH-	H
77	CH_2	sgl-cis	(3,5-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
78	CH_2	sgl-cis	(2,6-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
79	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
80	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-F-6-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
81	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
82	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,4-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
83	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-diclorofenil)-CH_2-NH-	H
84	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-dimetoxifenil)-CH_2-NH-	H
85	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3,4-dimetoxifenil)-CH_2-NH-	H
86	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Ome-fenil)-CH_2-NH- 11aR	H
87	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-CH_3-fenil)-CH_2-NH-	H
88	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4-F-2-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
89	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,3-dimetilfenil)-CH_2-NH-	H
90	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,4-bis(trifluorometil)fenil)-CH_2-NH-	H
91	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-CH_2-NH-	H
92	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
93	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(4- CF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
94	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-Sme-fenil)-CH_2-NH-	H
95	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(2-OCF_3-fenil)-CH_2-NH-	H
96	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
97	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
98	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
99	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)		H
131	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(5-Cl-2-CN-fenil)-NH-	H
132	CH_2	Sgl-cis (8a*R*, 11a*R*)	(3-F-2-CN-fenil)-NH-	H

TABLA 3



Ej. Nº	b	R^8
127	sgl-cis	fenilo
128	sgl-cis	2,4-diclorofenilo
129	sgl-cis	2-CF_3-4-Ome-fenilo
130	sgl-cis	2,6-diclorofenilo

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor 5HT2C.

11. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar la obesidad.

12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

13. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar la depresión.