



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 046**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03808574 .2**

(96) Fecha de presentación : **19.12.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1581221**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

(54) Título: **Gamma-carbolinas tricíclicas sustituidas utilizadas como agonistas y antagonistas de los receptores de la serotonina.**

(30) Prioridad: **19.12.2002 US 434760 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.08.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.08.2011

(73) Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Lee, Taekyu;**
Chen, Wenting;
Deng, Wei;
Robichaud, Albert y
Wexler, Ruth

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

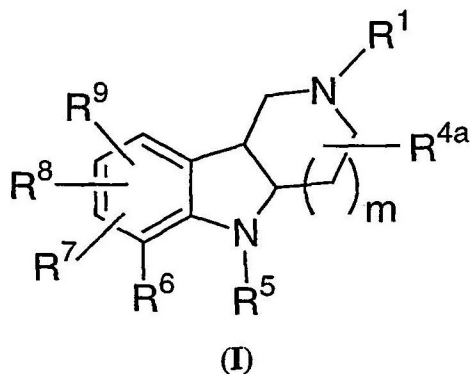
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Gamma-carbolinas tricíclicas sustituidas utilizadas como agonistas y antagonistas de los receptores de la serotonina

Campo de la invención

La presente invención se dirige a nuevos compuestos representados por la Fórmula estructural (I):



, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y m se definen en la presente memoria. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos nuevos compuestos como ingredientes activos y al uso de los nuevos compuestos y de sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central. Los compuestos de la presente invención son moduladores de los receptores de la serotonina, en concreto, agonistas y antagonistas de los receptores 5HT_{2C}, y son útiles en el control y la prevención de trastornos del sistema nervioso central que incluyen obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migrañas, conductas adictivas, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos sexuales.

Antecedentes de la invención

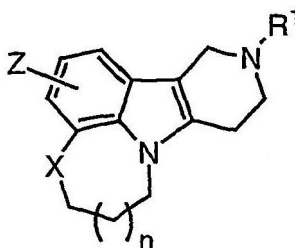
La hormona serotonina es un neurotransmisor (5-hidroxitriptamina, 5-HT) que regula muchos procesos fisiológicos por medio de un grupo de al menos 14 receptores distintos que se organizan en 7 subfamilias (Hoyer, D., *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 46,1994). La subfamilia de los 5-HT₂ está compuesta por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, determinados por su homología génica y sus propiedades farmacológicas. Existe una importante correlación entre la modulación de los receptores 5-HT₂ y una variedad de enfermedades y terapias. Antes de principios de los años 90, los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{2A} se denominaban 5-HT_{1C} y 5-HT₂, respectivamente.

El agonismo o antagonismo directo o indirecto de los receptores 5-HT₂, bien selectiva o no selectivamente, se ha asociado con el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la obesidad, la depresión, la esquizofrenia y los trastornos bipolares. En los últimos años, se ha documentado ampliamente la contribución de la actividad serotoninérgica al modo de acción de los fármacos contra la obesidad. Se han desarrollado con éxito compuestos que aumentan el tono basal global de la serotonina en el SNC como fármacos anoréxicos. Los agentes que liberan serotonina, tales como la fenfluramina, funcionan aumentando la cantidad de serotonina presente en la sinapsis nerviosa. Sin embargo, estos tratamientos tan avanzados no están exentos de efectos secundarios. Debido al mecanismo de acción de los agentes liberadores de serotonina, ejercen la actividad de una serie de subtipos de receptores de la serotonina en una amplia variedad de órganos, incluyendo aquéllos que no están asociados con los mecanismos de acción deseados. Lo más probable, es que esta modulación inespecífica de la familia de receptores de la serotonina desempeñe un papel relevante en el perfil de efectos secundarios. Además, estos compuestos o sus metabolitos suelen tener una alta afinidad por una serie de receptores de la serotonina, así como por una multitud de otros neurotransmisores monoamina y receptores dañinos. La eliminación de parte de la reactividad cruzada de los receptores permitiría el examen y el posible desarrollo de potentes ligandos terapéuticos con un mejor perfil de efectos secundarios.

El receptor 5-HT_{2C} es un receptor acoplado a la proteína G. Se expresa casi exclusivamente en el sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, el núcleo del tracto solitario, la médula espinal, la corteza, el bulbo olfatorio, el área tegmental ventral (ATV), el *nucleus accumbens* y el plexo coroideo (Hoffman, B. y Mezey, E., *FEBS Lett.*, 247, 1989). Hay numerosas pruebas que defienden el papel de los ligandos selectivos del receptor 5-HT_{2C} en las terapias para una serie de enfermedades. Ratones noqueados con 5-HT_{2C} desarrollaron un síndrome de obesidad en una etapa tardía que no se invirtió con fenfluramina u otros agonistas de 5-HT_{2C} de acción directa, tales como mCPP (Nonogaki, K., *et al.*, *Nature Med.*, 4, 1998; Vickers, S., *et al.*, *Psychopharmacology*, 143, 1999). La administración de agonistas selectivos de 5-HT_{2C} a ratas provoca una

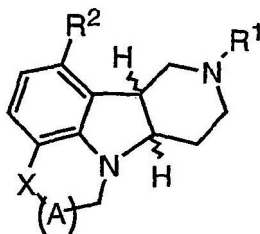
reducción de la ingesta de alimentos y la correspondiente reducción del peso corporal (Vickers, S., *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 130, 2000) y estas respuestas se pueden bloquear mediante la administración de antagonistas selectivos de 5-HT_{2C} (Vicker, S., *et al.*, *Neuropharmacol.*, 41, 2001). La modulación del receptor 5-HT_{2C} en el hipotálamo también puede influir en la regulación térmica (Mazzola-Pomietto, P., *et al.*, *Psychopharmacology*, 123, 1996), en el sueño (Sharpley, A., *et al.*, *Neuropharmacology*, 33, 1994), en el comportamiento sexual y en la función neuroendocrina (Rittenhouse, P., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271, 1994). La activación de los receptores 5-HT_{2C} en el ATV modula la actividad de las neuronas dopaminérgicas que están implicadas en aspectos de la depresión (Di Matteo, V., *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 22, 2001), y los agonistas del receptor 5-HT_{2C}, tales como WAY 161503, RO 60-0175 y RO 60-0332, son activos en modelos de depresión en roedores (Cryan, J. y Lucki, I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295, 2000). Se ha publicado que los agonistas de 5-HT_{2C} reducen los efectos gratificantes de la administración de nicotina a ratas (Grottick, A., *et al.*, *Psychopharmacology*, 157, 2001) e influye en las respuestas de los roedores a la administración de cocaína (Grottick, A., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295, 2000). La modulación de los receptores 5-HT_{2C} en la médula espinal puede influir en la percepción del dolor (Chojnacka-Wojcik, E., *et al.*, *Pol. J. Pharmacol.*, 46, 1994). También hay datos que indican que los agonistas del receptor 5-HT_{2C} mCPP y RO 60-0175 median en la erección del pene en ratas (Millan, M., *et al.*, *Eur J. Pharmacol.* 325, 1997).

Los compuestos que, según se ha publicado, se unen y activan a receptores 5-HT_{2C} se revelan en los siguientes documentos. Las patentes estadounidenses n.º 3.914.421; 4.013.652; 4.115.577; 4.183.936; y 4.238.607 revelan piridopirrolobenzo-heterociclos de fórmula:



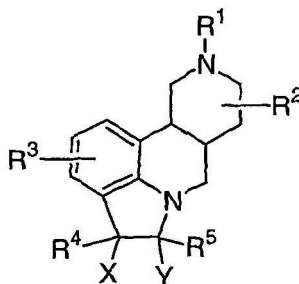
en la que X es O, S, S(=O) o SO₂; n es 0 ó 1; R¹ es diversos sustituyentes de carbono y Z es un único sustituyente de H, metilo o cloro.

La patente estadounidense n.º 4.219.550 revela piridopirrolobenzo-heterociclos de fórmula:



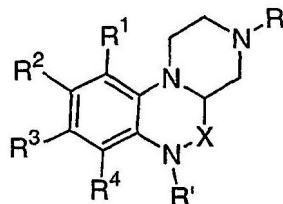
en la que X es O o S; R¹ es alquilo(C₁-C₄) o ciclopropilo; R² es H, CH₃, OCH₃, Cl, Br, F o CF₃; y (A) es -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH₂CH₂-.

La solicitud de patente europea EP 473.550 A1 revela indolnaftiridinas de fórmula:



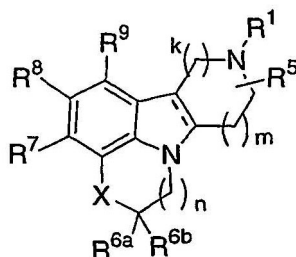
en la que X e Y son H o un anillo simple; R¹, es H, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aralquilo o un carbamoilalquilo mono- o di-sustituido; y R³, R⁴ y R⁵ son H, halógeno, alquilo, alcoxilo, alquiltio o trifluorometilo.

La solicitud de patente internacional vía PCT WO 00/35922 revela derivados de tetrahydro-1*H*-pirazino(1,2-*A*-quinoxalin-5(6*H*))ona de fórmula:



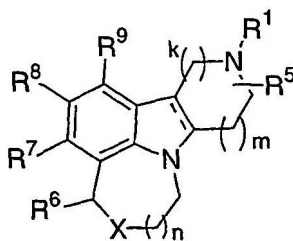
como agonistas de 5HT_{2C}; en la que X es CR⁵R⁶ o carbonilo; R es H o alquilo; R' es H, alquilo, acilo o arilo; y R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo, alcoxilo, halógeno, trifluoroalquilo, ciano, alquilsulfonamida, alquilamida, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluoroalcoxilo, acilo o arilo.

Las patentes estadounidenses n.º 6.552.017 y 6.548.493, las solicitudes de patente internacional vía PCT WO 00/77001, WO 00/77002 y WO 00/77010 revelan gamma-carbolinas sustituidas fusionadas a heterociclos de fórmula:



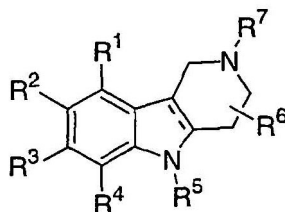
en la que X es CHR, C(=O), O, S, S(=O), SO₂NR, C(=O)NR o NRC(=O); n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1, 2 ó 3; k es 1 ó 2; R¹ es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, acilo o arilo; R⁵ es H o alquilo; R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, OH, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxilo, trifluoroalquilo, alquilamino, trifluoroalcoxilo, acilo o arilo; y R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxilo, halógeno, trifluoroalquilo, ciano, alquilsulfonamida, alquilamida, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluoroalcoxilo, acilo, arilo o anillo heterocíclico.

La solicitud de patente WO 02/59129 revela piridoindoles sustituidos de fórmula:



en la que X es O, S, S(=O), SO₂ o NR; n es 1 ó 2; k es 1 ó 2; R¹ es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, acilo o arilo; R⁵ y R⁶ son independientemente H o alquilo; y R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxilo, halógeno, trifluoroalquilo, ciano, alquilsulfonamida, alquilamida, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluoroalcoxilo, acilo, arilo o anillo heterocíclico.

La solicitud de patente internacional vía PCT WO 03/14118 revela 1*H*-pirido[4,3-*b*]indoles de fórmula:



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, halo, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxilo, tioalquilo, C(=O)Ar, arilo o alquien(Ar), con la condición de que al menos uno entre R¹, R², R³ o R⁴ sea arilo; y R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H o diversos sustituyentes de carbono.

Ninguna de las referencias anteriores sugiere o revela los compuestos de la presente invención. Todavía existe la necesidad de descubrir nuevos compuestos que sean útiles como moduladores de los receptores de la serotonina, i.e., agonistas y antagonistas selectivos, que sean útiles en el control o la prevención de trastornos del sistema nervioso central. Como tal, la presente invención revela nuevos compuestos que son útiles como agonistas y antagonistas de la serotonina, y tienen un gran potencial *in vitro*.

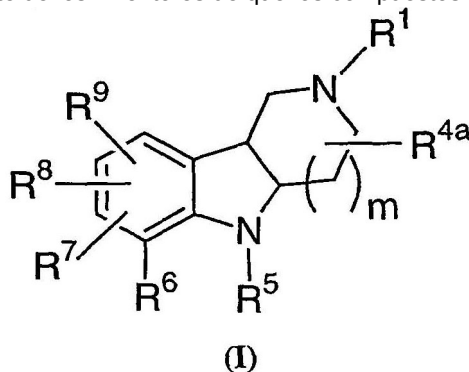
Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean útiles como agonistas del receptor 5-HT_{2C}, o sales o profármacos 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 forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para tratar trastornos del sistema nervioso central, incluyendo obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migrañas, conductas adictivas, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos sexuales, que comprende administrar a un huésped en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Más específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la obesidad.

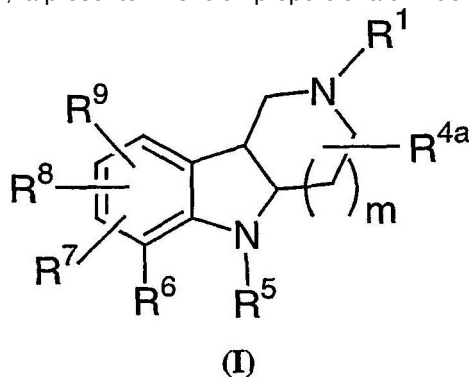
Éstos y otros objetos, que se harán evidentes a lo largo de la siguiente descripción detallada, se han alcanzado mediante el descubrimiento por parte de los inventores de que los compuestos de Fórmula (I):



en la que R¹, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y m se definen más adelante, o formas de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, son agonistas eficaces del receptor 5-HT_{2C}.

Descripción detallada de las realizaciones

Así pues, en una primera realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I):



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

R¹ se selecciona entre

H, C(=O)R^{2a}, C(=O)OR^{2a}, S(=O)R^{2a}, S(=O)₂R^{2a},
alquilo(C₁-C₄) sustituido con 0-3 R²,

- alquenilo(C₂-C₄) sustituido con 0-2 R²,
 alquinilo(C₂-C₄) sustituido con 0-2 R²,
 arilo sustituido con 0-5 R⁴²,
 residuo carbocíclico(C₃-C₁₀) sustituido con 0-3 R⁴¹ y
- 5 sistema de anillos heterocíclicos de 5-6 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0-3 R⁴¹;
 R², en cada aparición, se selecciona independientemente entre
 halo, haloalquilo(C₁-C₃), alcoxilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄),
 alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄),
- 10 arilo sustituido con 0-5 R⁴²,
 residuo carbocíclico(C₃-C₁₀) sustituido con 0-3 R⁴¹ y
 sistema de anillos heterocíclicos de 5-6 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0-3 R⁴¹;
 R^{2a} es H, alquilo(C₁-C₄), (aril)alquilo(C₁-C₄)- o
- 15 (cicloalquil(C₃-C₆))alquilo(C₁-C₄)-;
 R^{4a} es H o alquilo(C₁-C₄);
 R⁵ es H, alquilo(C₁-C₄) sustituido con 0-2 R²⁰,
 -C(=O)(alquilo(C₁-C₄)), -C(=O)O(alquilo(C₁-C₄)) o haloalquilo(C₁-C₄);
 R⁶ se selecciona entre
- 20 F, Cl, CN, -NO₂, -O-R¹¹,
 -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -S(=O)-NR¹⁰-R¹¹,
 -S(-O)₂-NR¹⁰-R¹¹, -NR¹⁰-R¹¹, -CH₂O-R¹¹, -CH₂S-R¹¹,
 -CH₂S(=O)-R¹¹, -CH₂S(=O)₂-R¹¹, -CH₂NR¹¹-R¹¹, -C(=O)NR¹⁰-R¹¹-haloalquilo(C₁-C₄), (haloalquil(C₁-C₄))oxilo;
 alquenilo(C₂-C₄) sustituido con 0-2 R²⁰,
- 25 alquinilo(C₂-C₄) sustituido con 0-1 R²⁰ y
 residuo carbocíclico(C₃-C₆) sustituido con 0-3 R²¹,
 R⁷ y R⁹ se seleccionan independientemente entre
 H, F, Cl, Br, -OH, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄)
 y
- 30 (haloalquil(C₁-C₄))oxilo;
 R⁸ se selecciona entre
 -OR¹², SR¹², -NR¹²R¹³,
 alquilo(C₁-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a} y
 cicloalquilo(C₃-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a};
- 35 R^{8a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre
 halo, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -CF₂CF₃, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo,
 -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)R¹², -C(O)NR¹²R¹³,

$-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,
 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$,
 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

- 5 fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;
 residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{33} y
 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;
 R^{10} es H o alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
- 10 R^{11} se selecciona entre
 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{20} ,
 alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{20} ,
 alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–1 R^{20} ,
 residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{21} ,
- 15 arilo sustituido con 0–5 R^{23} y
 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{21} ;
 alternatively, R^{10} y R^{11} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;
- 20 alternatively, R^{10} y R^{11} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, y en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido con 0–3 R^{16} ;
 R^{12} se selecciona entre H,
- 25 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{12} ,
 alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{12a} ,
 alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{12a} ,
 arilo sustituido con 0–5 R^{33} ,
 residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{33} y
- 30 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;
 R^{12a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
 H, halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{SOR}^{45}$,
 $-\text{SR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{CONR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{OR}^{45}$, $=\text{O}$,
- 35 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$),
 fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;
 residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R³³;

R¹³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, alquilo(C₁–C₄), alqueno(C₂–C₄) y alquino(C₂–C₄);

- 5 alternativamente, R¹² y R¹³ se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con –O– o –N(R¹⁴)–;

alternativamente, R¹² y R¹³, cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, y en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido con 0–3 R¹⁶;

10

R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁–C₄);

R¹⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, alquilo(C₁–C₄), alqueno(C₂–C₄) y alquino(C₂–C₄);

R¹⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

- 15 H, OH, halo, CN, NO₂, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, –C(=O)H,

alquilo(C₁–C₄), alqueno(C₂–C₄), alquino(C₂–C₄), haloalquilo(C₁–C₄),

haloalquil(C₁–C₃)–oxilo– y alquinoxilo(C₁–C₃)–;

R²⁰ se selecciona entre

H, halo, –OH, –CN, –NO₂, –CO₂H, –SO₂R⁴⁵, –SOR⁴⁵, –SR⁴⁵, –NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, –NR⁴⁶COR⁴⁵, –NR⁴⁶R⁴⁷,

- 20 alquilo(C₁–C₄), alqueno(C₂–C₆), alquino(C₂–C₆), alcoxilo(C₁–C₄),

haloalquilo(C₁–C₄);

residuo carbocíclico(C₃–C₁₀) sustituido con 0–3 R²¹;

arilo sustituido con 0–5 R²³; y

- 25 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R²¹;

R²¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, halo, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, CN, NO₂, =O, alquilo(C₁–C₄),

alcoxilo(C₁–C₄) y (haloalquil(C₁–C₄))oxilo;

R²³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

- 30 H, OH, halo, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, CN, NO₂, alquilo(C₁–C₄),

alcoxilo(C₁–C₄) y (haloalquil(C₁–C₄))oxilo;

R³³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, halo, –CN, –NO₂, –SO₂R³⁵, –S(=O)R³⁵,

–SR³⁵, –NR³⁶R³⁷, –NHC(=O)R³⁵, –C(=O)NR³⁶R³⁷,

- 35 –C(=O)H, –C(=O)R³⁵, –C(=O)OR³⁵, –OC(=O)R³⁵, –OR³⁵,

alquilo(C₁–C₆), alqueno(C₂–C₆), alquino(C₂–C₆), haloalquilo(C₁–C₄),

alcoxilo(C₁–C₄), (haloalquil(C₁–C₄))oxilo,

cicloalquilo(C₃–C₆), fenilo, arilo sustituido con 0–2 R³⁴,

alquilo(C₁–C₆) sustituido con R³⁴ y

alquenilo(C₂–C₆) sustituido con R³⁴;

R³⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

OH, alcoxilo(C₁–C₄), –SO₂R³⁵, –NR³⁶R³⁷, NR³⁶R³⁷C(=O)– y

5 (alquilo(C₁–C₄))CO₂–;

R³⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

alquilo(C₁–C₄), haloalquilo(C₁–C₄), cicloalquilo(C₃–C₆),

(cicloalquil(C₃–C₆))metilo– y (cicloalquil(C₃–C₆))etilo–;

R³⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁–C₄);

10 R³⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo(C₁–C₄),

–C(=O)NH(alquilo(C₁–C₄)), –SO₂(alquilo(C₁–C₄)),

–C(=O)O(alquilo(C₁–C₄)), –C(=O)((C₁–C₄)alquilo) y –C(=O)H;

R⁴¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, halo, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, =O,

15 (C₁–C₄)alquilo, alquenilo(C₂–C₈), alquinilo(C₂–C₈), alcoxilo(C₁–C₄) y haloalquilo(C₁–C₄);

R⁴², en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, halo, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, SOR⁴⁵, SR⁴⁵, NR⁴⁶SO₂R⁴⁵,

NR⁴⁶COR⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN,

alquilo(C₁–C₄), alquenilo(C₂–C₆), alquinilo(C₂–C₆), alcoxilo(C₁–C₄) y haloalquilo(C₁–C₄);

20 R⁴⁵ es alquilo(C₁–C₄);

R⁴⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁–C₄);

R⁴⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo(C₁–C₄),

–C(=O)NH(alquilo(C₁–C₄)), –SO₂(alquilo(C₁–C₄)),

–C(=O)O(alquilo(C₁–C₄)), –C(=O)(alquilo(C₁–C₄)) y –C(=O)H;

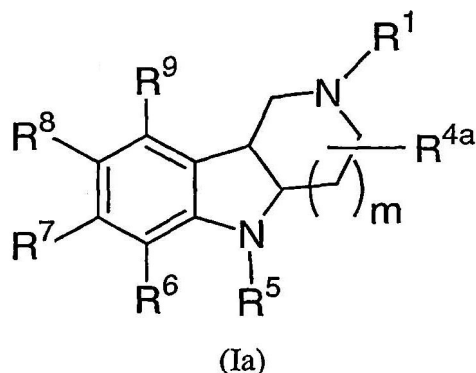
25 m es 1 o 2;

en la que hay un residuo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado; con la condición de que cuando R¹¹ sea alquilo(C₁–C₆), entonces R¹ no será un alquilo(C₁–C₄) sustituido por a) un resto 3H–pirimidin–4–ona no sustituido, b) un resto 3H–pirimidin–4–ona sustituido, c) un derivado bicíclico no sustituido de 3H–pyrimidina–4–ona o d) un derivado bicíclico sustituido de 3H–pirimidin–4–ona;

30 con la condición de que cuando R⁶ sea –O–R¹¹ y R¹¹ sea alquilo(C₁–C₆); entonces R^{8a} no será un resto indol sustituido ni no sustituido.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (Ia), en la que:

35



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

- 10 R^1 se selecciona entre
H, haloalquilo(C_1-C_3), cicloalquilo(C_3-C_6),
alquilo(C_1-C_4) sustituido con 0–2 R^2 ,
alquenilo(C_2-C_4) sustituido con 0–2 R^2 y
alquinilo(C_2-C_4) sustituido con 0–2 R^2 ;
- 15 R^2 , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
halo, haloalquilo(C_1-C_3), alcoxilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4),
cicloalquilo(C_3-C_6) y fenilo sustituido con 0–5 R^{42} ;
 R^{4a} es H o alquilo(C_1-C_4);
 R^5 es H, alquilo(C_1-C_4) sustituido con 0–2 R^{20} o haloalquilo(C_1-C_4);
- 20 R^6 se selecciona entre
F, Cl, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^{11}$,
 $-S-R^{11}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NR^{10}-R^{11}$,
 $-CH_2O-R^{11}$, $-CH_2S-R^{11}$, $CH_2S(=O)-R^{11}$, $CH_2S(=O)_2-R^{11}$,
 $-CH_2NR^{10}-R^{11}$;
- 25 haloalquilo(C_1-C_4), (haloalquil(C_1-C_4))oxilo;
alquenilo(C_2-C_4) sustituido con 0–2 R^{20} ,
alquinilo(C_2-C_4) sustituido con 0–1 R^{20} y
residuo carbocíclico(C_3-C_6) sustituido con 0–3 R^{21} ,
 R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre
- 30 H, F, Cl, Br, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo(C_1-C_4),
alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4) y (haloalquil(C_1-C_4))oxilo;
 R^8 se selecciona entre
 $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$
alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} y
- 35 cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} ;

- R^{8a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$,
metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo,
 $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$ $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}^{12}\text{R}^{13}$,
5 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,
 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$,
 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;
fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;
- 10 residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{33} y
sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que
consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;
 R^{10} es H o alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
 R^{11} se selecciona entre
- 15 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{20} ,
alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{20} ,
alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–1 R^{20} ,
residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{21} ,
arilo sustituido con 0–5 R^{23} y
- 20 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo
que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{21} ;
alternativamente, R^{10} y R^{11} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;
- 25 alternativamente, R^{10} y R^{11} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de
anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste
en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, y en
el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido con 0–3 R^{16} ;
- R^{12} se selecciona entre H,
alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{12a} ,
30 alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{12a} ,
alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{12a} ,
arilo sustituido con 0–5 R^{33} ,
residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{33} y
- 35 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo
que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;
 R^{12a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
H, halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{SOR}^{45}$,
 $-\text{SR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,

$-\text{SO}_2\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{CONR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{OR}^{45}$, $=\text{O}$,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$),

fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{33} y

- 5 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;

R^{13} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_4$) y alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_4$);

- 10 Alternativamente, R^{12} y R^{13} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;

alternativamente, R^{12} y R^{13} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, y en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido con 0–3 R^{16} ;

- 15 R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

R^{15} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_4$) y alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_4$);

R^{16} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, halo, CN, NO_2 , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$,

- 20 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_4$), alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_4$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),

haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_3$)–oxilo– y alquiloxilo($\text{C}_1\text{--C}_3$)–;

R^{20} se selecciona entre

H, halo, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{45}$,

$-\text{SOR}^{45}$, $-\text{SR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$,

- 25 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),

haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

residuo carbocíclico($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) sustituido con 0–3 R^{21} ;

arilo sustituido con 0–5 R^{23} ; y

- 30 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{21} ;

R^{21} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, halo, CF_3 , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, CN, NO_2 , $=\text{O}$, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y (haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_4$))oxilo;

R^{23} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

- 35 H, OH, halo, CF_3 , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, CN, NO_2 , alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y (haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_4$))oxilo;

R^{33} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{35}$,

$-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{NHC(=O)R}^{35}$, $-\text{C(=O)NR}^{36}\text{R}^{37}$,
 $-\text{C(=O)H}$, $-\text{C(=O)R}^{35}$, $-\text{C(=O)OR}^{35}$, $-\text{OC(=O)R}^{35}$, $-\text{OR}^{35}$,
alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),
alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), (haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_4$))oxilo,

5 cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$), fenilo, arilo sustituido con 0–2 R^{34} ,
alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} y
alqueno($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} ;
 R^{34} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
OH, alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}\text{C(=O)–}$ y

10 (alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$)) $\text{CO}_2\text{–}$;
 R^{35} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$),
(cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))metilo– y (cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))etilo–;
 R^{36} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

15 R^{37} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),
 $-\text{C(=O)NH(alquilo(C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo(C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C(=O)O(alquilo(C}_1\text{--C}_4))$,
 $-\text{C(=O)(alquilo(C}_1\text{--C}_4))}$ y $-\text{C(=O)H}$;

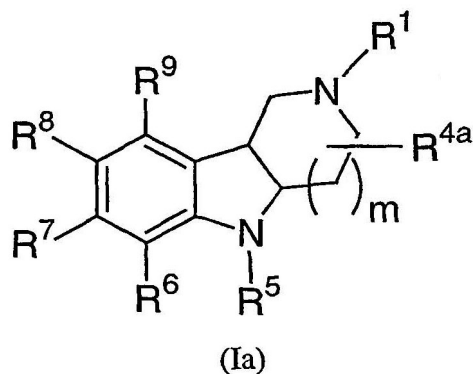
R^{41} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
H, CF_3 , halo, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , CN, $=\text{O}$,
20 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_8$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_8$), alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

R^{42} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre
H, CF_3 , halo, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SOR^{45} , SR^{45} , $\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$,
 $\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , CN, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_6$), alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

25 R^{45} es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
 R^{46} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
 R^{47} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),
 $-\text{C(=O)NH(alquilo(C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo(C}_1\text{--C}_4))$,
 $-\text{C(=O)O(alquilo(C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C(=O)(alquilo(C}_1\text{--C}_4))}$ y $-\text{C(=O)H}$;

30 m es 1 ó 2.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (Ia), en la que:



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

10 R^1 se selecciona entre

H, CF_3 , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

alquilo(C_1-C_4) sustituido con 0–1 R^2 ,

alquenilo(C_2-C_4) sustituido con 0–1 R^2 y

alquinilo(C_2-C_4) sustituido con 0–1 R^2 ;

15 R^2 se selecciona entre

F, Cl, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;

R^{4a} es H o metilo;

R^5 es H, metilo o etilo;

R^6 se selecciona entre

20 F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2H$, $-OCF_2CH_3$, $-CN$,

$-NO_2$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-CH_2O-R^{11}$,

$-CH_2S-R^{11}$, $CH_2S(=O)-R^{11}$ y $CH_2S(=O)_2-R^{11}$;

R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre

H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ y $-NO_2$;

25 R^8 se selecciona entre

$-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$,

alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} y

cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} ;

R^{8a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

30 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_2CF_3$,

metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo,

$-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$,

$-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$,

$-NR^{14}S(O)R^{12}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{15}$, $-NR^{12}C(O)OR^{15}$,

35 $-NR^{12}S(O)_2R^{15}$, $-NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituido con 0–3 R^{33} ;

5 R^{11} se selecciona entre

metilo, etilo, propilo y fenilo sustituido con 0–5 R^{23} ,

R^{12} se selecciona entre

alquilo(C_1 – C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

alquenilo(C_2 – C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

10 alquinilo(C_2 – C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

arilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;

15 R^{12a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, halo, –OH, –CN, –NO₂, –CO₂H, –SO₂ R^{45} , –SOR⁴⁵,

–SR⁴⁵, –NR⁴⁶SO₂ R^{45} , –NR⁴⁶COR⁴⁵, –NR⁴⁶ R^{47} ,

–SO₂NR⁴⁶ R^{47} , –CONR⁴⁶ R^{47} , –OR⁴⁵, =O,

alquilo(C_1 – C_4), alquenilo(C_2 – C_6), alquinilo(C_2 – C_6),

20 fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos con 0–3 R^{33} ;

R^{13} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

25 H, alquilo(C_1 – C_4), alquenilo(C_2 – C_4) y alquinilo(C_2 – C_4);

alternativamente, R^{12} y R^{13} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros seleccionado entre pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, piperizinilo, metilpiperizinilo y morfolinilo;

30 alternativamente, R^{12} y R^{13} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos se selecciona entre indolilo, indolinilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo y bencitriazolilo; y en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido con 0–1 R^{16} ;

R^{14} es H, metilo, etilo, propilo o butilo;

R^{15} es H, metilo, etilo, propilo o butilo;

35 R^{16} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, F, Cl, CN, NO₂, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

R^{23} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, F, Cl, CF₃, SO₂ R^{45} , NR⁴⁶ R^{47} , CN, NO₂, metilo, etilo, propilo y butilo;

R^{33} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, OH, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{35}$,

$-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OR}^{35}$,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),

5 alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), (haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_4$))oxilo,

cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$), fenilo, arilo sustituido con 0–2 R^{34} ,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} y

alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} ;

R^{34} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

10 OH, alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $\text{NR}^{36}\text{R}^{37}\text{C}(=\text{O})-$ y (alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$)) CO_2- ;

R^{35} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$),

(cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))metilo– y (cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))etilo–;

R^{36} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

15 R^{37} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

R^{45} es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

R^{46} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

20 R^{47} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),

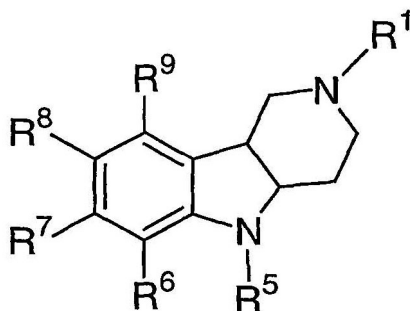
$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

m es 1 ó 2.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (Ib), en la que:

25



30

(Ib)

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

R^1 se selecciona entre H, metilo y etilo;

R^5 es H, metilo o etilo;

35 R^6 se selecciona entre

-F, -Cl, -CF₃, -OCF₃, -CF₂CF₃, -OCF₂CF₃, -OCF₂H, -OCF₂CH₃, -CN,

-NO₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -S(=O)CH₃ y

-S(=O)₂CH₃;

R⁷ es H, F o Cl;

5 R⁸ se selecciona entre

-OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³,

alquilo(C₁-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a} y

cicloalquilo(C₃-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a};

R^{8a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

10 H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, -OH, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -CF₂CF₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -NH₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CO(CH₃), -CO(OCH₃), -NHCO(CH₃), -CONH₂, -C(=O)H, -CH(OH)CH₃, -CH₂OH - CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, fenilo sustituido con 0-5 R³³ y piridilo sustituido con 0-5 R³³,

15 R⁹ es H;

R¹² se selecciona entre

alquilo(C₁-C₆) sustituido con 0-2 R^{12a},

ciclopropilo sustituido con 0-2 R³³,

ciclobutilo sustituido con 0-2 R³³,

20 ciclopentilo sustituido con 0-2 R³³,

ciclohexilo sustituido con 0-2 R³³,

biciclo[3.1.1]heptano sustituido con 0-2 R³³,

biciclo[2.2.1]heptano sustituido con 0-2 R³³,

fenilo sustituido con 0-3 R³³; y

25 piridilo sustituido con 0-3 R³³;

R^{12a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, F, Cl, -OH, metilo, etilo,

ciclopropilo sustituido con 0-2 R³³,

ciclobutilo sustituido con 0-2 R³³,

30 ciclopentilo sustituido con 0-2 R³³,

ciclohexilo sustituido con 0-2 R³³,

biciclo[3.1.1]heptano sustituido con 0-2 R³³,

biciclo[2.2.1]heptano sustituido con 0-2 R³³ y

fenilo sustituido con 0-3 R³³;

35 R¹³ es H, metilo o etilo;

R³³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, -OH, metoxilo, etoxilo,

n-propoxilo, *i*-propoxilo, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$,

$-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,

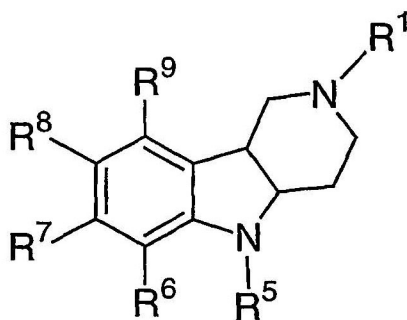
$-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}(\text{OCH}_3)$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_3)$,

5 $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

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

R^1 es H o metilo;

R^5 es H o metilo;

R^6 se selecciona entre

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$;

20 R^7 es H, F o Cl;

R^8 se selecciona entre

$-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{8a} y

cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--C}_6$) sustituido con 0–2 R^{8a} ,

25 R^{8a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, $-\text{OH}$, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}(\text{OCH}_3)$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_3)$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, fenilo sustituido con 0–5 R^{33} y piridilo sustituido con 0–5 R^{33}

30 R^9 es H;

R^{12} se selecciona entre

metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano,

35 metilo sustituido con R^{12a} ;

etilo sustituido con R^{12a} ;

propilo sustituido con R^{12a} ;

fenilo sustituido con 0–2 R^{33} ; y

piridilo sustituido con 0–2 R^{33} ;

R^{12a} se selecciona entre

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano y

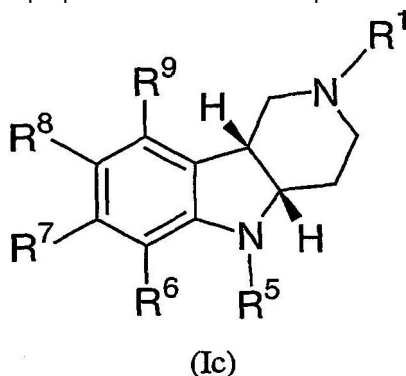
5 fenilo sustituido con 0–2 R^{33} ;

R^{13} es H, metilo o etilo;

R^{33} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

10 H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, –OH, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, –SCH₃, –SCH₂CH₃, –SO₂CH₃, –CF₃, –OCF₃, –CN, –NO₂, –NH₂, –CH₂NH(CH₃), –CH₂N(CH₃)₂, –NH(CH₃), –N(CH₃)₂, –CO(CH₃), –CO(OCH₃), –NHCO(CH₃), –CONH₂, –C(=O)H, –CH(OH)CH₃, –CH₂OH, –CH₂CH₂OH, –CH₂OCH₃, –CH₂CH₂OCH₃ y –CH₂OCH₂CH₃.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (Ic):



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización todavía más preferida de la presente invención, hay compuestos de Fórmula (I) seleccionados entre los Ejemplos 1–212 revelados.

En otra realización, R^1 es H o metilo.

En otra realización, R^1 es metilo.

25 En otra realización, R^1 es H.

En otra realización, R^5 es H o metilo.

En otra realización, R^5 es metilo.

En otra realización, R^5 es H.

En otra realización, R^6 es –CF₃, –OCF₃, –CN, –OCH₃, –SCH₃, –S(=O)CH₃, –S(=O)₂CH₃ o metilo.

30 En otra realización, R^6 es –CF₃.

En otra realización, R^6 es –CN.

En otra realización, R^6 es –OCH₃.

En otra realización, R^6 es –SCH₃.

En otra realización, R^6 es metilo.

35 En otra realización, R^7 es H.

En otra realización, R^9 es H.

En otra realización, R^8 es $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$ (alquilo(C_1-C_6)) sustituido con 0–2 R^{8a} o cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} .

En otra realización, R^8 es $-OR^{12}$.

En otra realización, R^8 es $-SR^{12}$.

5 En otra realización, R^8 es $-NR^{12}R^{13}$.

En otra realización, R^8 es alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} .

En otra realización, R^8 es cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} .

10 En otra realización, R^{8a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, $-OH$, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CF_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CO(CH_3)$, $-CO(OCH_3)$, $-NHCO(CH_3)$, $-CONH_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, fenilo sustituido con 0–5 R^{33} y piridilo sustituido con 0–5 R^{33} .

En otra realización, R^{12} se selecciona entre metilo sustituido con R^{12a} , etilo sustituido con R^{12a} , propilo sustituido con R^{12a} , y fenilo sustituido con 0–2 R^{33} .

15 En otra realización, R^{12} es fenilo sustituido con 0–3 R^{33} .

En otra realización, R^{12} es fenilo sustituido con 0–2 R^{33} .

20 En otra realización, R^{33} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, $-OH$, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CO(CH_3)$, $-CO(OCH_3)$, $-NHCO(CH_3)$, $-CONH_2$, $-C(=O)H$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$.

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

25 En una tercera realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central que comprende administrar a un huésped en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el compuesto es un agonista de $5HT_{2C}$.

30 En una realización más preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos del sistema nervioso central, que incluyen obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migrañas, conductas adictivas, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos sexuales, que comprende administrar a un huésped en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

En otra realización preferida más, el trastorno del sistema nervioso central comprende la obesidad.

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

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

35 En otra realización preferida más, el trastorno del sistema nervioso central comprende la ansiedad.

En otra realización preferida más, el trastorno del sistema nervioso central comprende trastornos sexuales.

En otra realización preferida más, el trastorno del sistema nervioso central comprende conductas adictivas.

En una cuarta realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I), o formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

40 En una quinta realización, la presente invención proporciona el uso de los nuevos compuestos de Fórmula (I), o sus formas de sal farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, que incluyen obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migrañas, conductas adictivas, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos sexuales.

Definiciones

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, la preparación de formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de formas racémicas o mediante la síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, es ampliamente conocida. En los compuestos descritos en la presente memoria, también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares, contemplándose la totalidad de tales isómeros estables en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención, y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se engloban todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a no ser que se indique específicamente una determinada estereoquímica o forma isomérica.

El término “sustituido”, como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado y de que la sustitución genere un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (i.e., =O), entonces hay sustituidos 2 hidrógenos del átomo.

Cuando cualquier variable (p. ej., R^2 , R^{23} , R^{33} etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, si se muestra, por ejemplo, un grupo sustituido con 0–2 R^2 , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido por cero, uno o dos grupos R^2 , y el R^2 de cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^2 . Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones producen compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo en tal sustituyente. Sólo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables que producen compuestos estables.

Como se usa en la presente memoria, “alquilo” o “alquileno” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada que tienen el número de átomos de carbono especificado; por ejemplo, “alquilo(C_1 – C_6)” denota un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, 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. A no ser que se especifique lo contrario, los alquilo preferidos son metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

“Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración bien lineal o ramificada que tienen el número de átomos de carbono especificado, por ejemplo, “alquenilo(C_2 – C_6)”, y uno o más enlaces de tipo carbono-carbono insaturados que se pueden dar en cualquier punto estable de la cadena. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, 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. A no ser que se especifique lo contrario, los alquenilo preferidos son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

“Alquinilo” o “alquinileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración bien lineal o ramificada que tienen el número de átomos de carbono especificado, por ejemplo, “alquinilo(C_2 – C_6)”, y uno o más enlaces triples de tipo carbono-carbono que se pueden dar en cualquier punto estable de la cadena, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A no ser que se especifique lo contrario, los alquinilo preferidos son etinilo y propinilo.

“Cicloalquilo” pretende incluir grupos de anillos saturados que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalquilo(C_3 – C_6)” denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

“Alcoxilo” o “alquiloxilo” representa un grupo alquilo según lo definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, *n*-butoxilo, *s*-butoxilo, *t*-butoxilo, *n*-pentoxilo y *s*-pentoxilo. A no ser que se especifique lo contrario, los alcoxilo preferidos son metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo e *i*-propoxilo.

De igual manera, “alquiltio” representa un grupo alquilo según lo definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre. A no ser que se especifique lo contrario, los alquiltio preferidos son metiltio y etiltio.

“Halo” o “halógeno”, como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los halo preferidos son flúor y cloro.

“Contraión” se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

5 “Haloalquilo” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_w$ en la que $v = 1$ a 3 y $w = 1$ a $(2v+1)$). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. A no ser que se especifique lo contrario, los haloalquilo preferidos son trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

10 Como se usa en la presente memoria, “carbociclo” o “residuo carbocíclico” o “resto carbocíclico” pretende significar cualquier monociclo o biciclo de 3 a 7 miembros estable, o biciclo o triciclo de 7 a 13 miembros estable, pudiendo estar cualquiera saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, [3.3.0] biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalin), [2.2.2]biciclooctano, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina).

20 Como se usa en la presente memoria, el término “heterociclo” o “anillo heterocíclico” o “sistema de anillos heterocíclicos” pretende significar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5 a 7 miembros, o un anillo heterocíclico bicíclico estable de 7 a 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S, e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Es preferible que cuando el número total de átomos de S y O del heterociclo sea mayor de uno, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Es preferible que el número total de átomos de S y O del heterociclo no sea mayor de uno.

30 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1*H*-indazol, 2-pirrolidonilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, 2*H*-pirrolilo, 3*H*-indolilo, 4-piperidonilo, 4*aH*-carbazol, 4*H*-quinolizínilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isatinoilo, 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, oxazolidiniloperimidinilo, 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*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 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 de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, 1*H*-indazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo y isoquinolinilo. Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo y oxazolidinilo; los heterociclos de 5 a 6 miembros más preferidos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tetrazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en la presente memoria, el término “arilo” o residuo aromático pretende significar un resto aromático que contiene seis a diez átomos de carbono, tal como fenilo y naftilo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en base a una opinión médica sólida, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

Como se usa en la presente memoria, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto precursor es modificado mediante la elaboración de sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos 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 precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquéllas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, feniloacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, es posible preparar tales sales haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefiere medio no acuoso de tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En “Remington’s Farmaceutical Sciences”, XVII ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuya revelación se incorpora en la presente memoria por referencia, se pueden encontrar listas de sales adecuadas.

“Profármacos” pretenden incluir cualquier vehículo enlazado covalentemente que libere el fármaco precursor activo según la Fórmula (I) *in vivo* cuando se administre a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de Fórmula (I) se preparan mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se escindan, bien en una manipulación rutinaria o *in vivo*, formando el compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de Fórmula (I) en la que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco o el compuesto de Fórmula (I) se administren a un sujeto mamífero, se escinda para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados alcohólicos de acetato, formiato y benzoato, y grupos funcionales amina de los compuestos de Fórmula (I), y similares.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Síntesis

A lo largo de la información detallada de la invención, se usan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

Reactivos

DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
Et ₃ N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
LAH	hidruro de litio y aluminio
NBS	N-bromosuccinimida
Red-Al	hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio

(continuación)

Pd_2dba_3	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
ACE-Cl	2-cloroetilcloroformiato

Disolventes

THF	tetrahidrofurano
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HOAc	ácido acético
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DME	dimetoxietano
Et_2O	dietiléter
iPrOH	isopropanol

5 **Otros:**

Ar	arilo
Ph	fenilo
Me	metilo
Et	etilo
RMN	resonancia magnética nuclear
MHz	megahercio
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CBZ	benciloxicarbonilo
Bn	bencilo
Bu	butilo
Pr	propilo
cat.	catalítico
ml	mililitro
Nm	nanómetro
ppm	parte por millón
mmol	milimol
mg	miligramo
g	gramo

(continuación)

kg	kilogramo
CCF	cromatografía de capa fina
CLAR	cromatografía en fase líquida de alta resolución
T.A.	temperatura ambiente
ac.	acuoso
sat.	saturado

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en una serie de modos ampliamente conocidos por el experto en la técnica de la Síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos más adelante junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la Química orgánica sintética o variaciones de los mismos según las apreciaciones de los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en la presente memoria están incorporadas por referencia en la presente memoria en su totalidad.

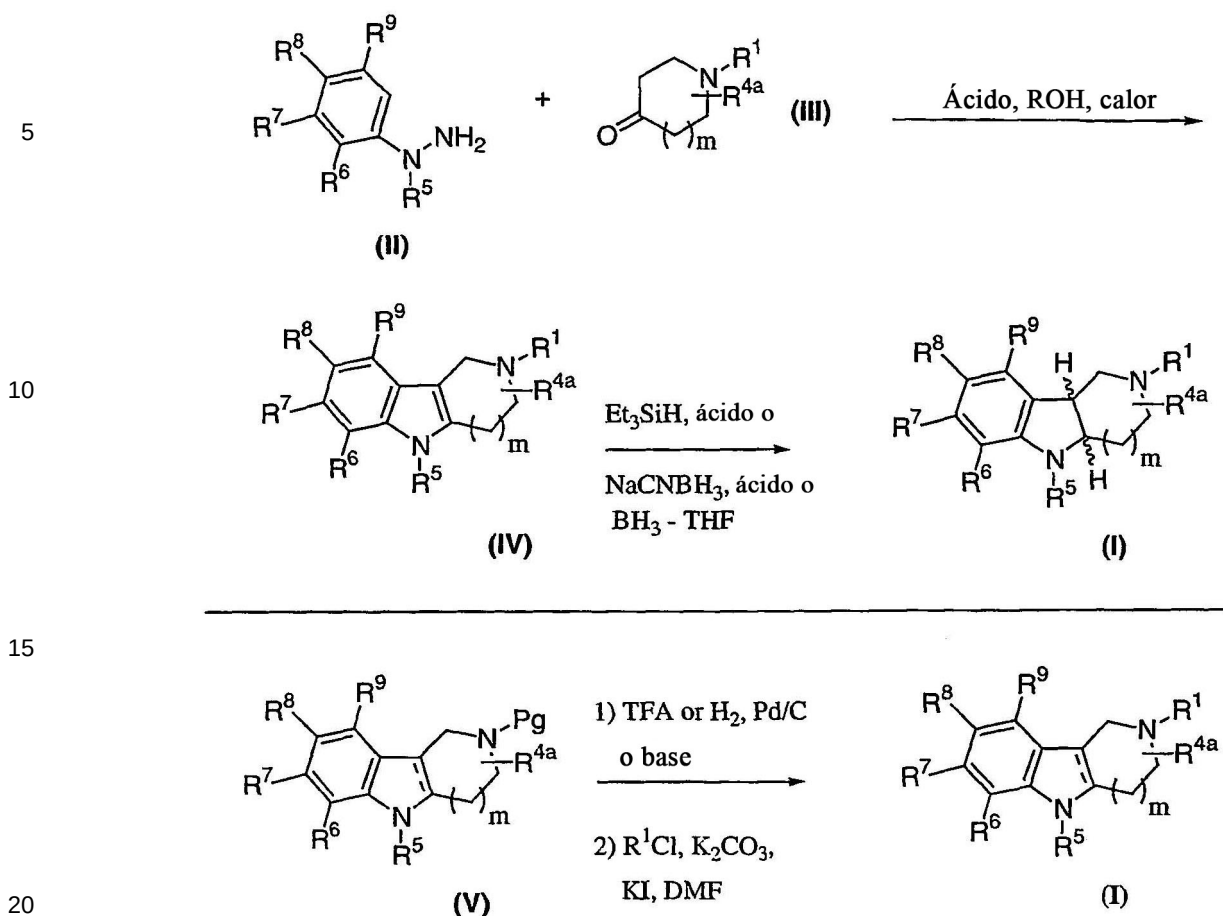
Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y las técnicas descritas en el presente apartado. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para el reactivo y los materiales empleados, y son adecuadas para las transformaciones que se estén efectuando. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se presenta a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de procesamiento, se seleccionan para que sean las condiciones estándar para esa reacción, las cuales han de ser fácilmente reconocidas por el experto en la técnica. El experto en la técnica de la Síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en las diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Tales restricciones para los sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para el experto en la técnica, debiéndose usar entonces procedimientos alternativos.

La preparación de los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo de una manera sintética convergente o secuencial. En los siguientes esquemas de reacción, se muestran las preparaciones sintéticas detalladas de los compuestos de Fórmula (I). Los expertos en la técnica tienen los conocimientos necesarios para la preparación y la purificación de los compuestos de Fórmula (I) y los compuestos intermedios que conducen a estos compuestos. Los procedimientos de purificación incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de fase inversa o normal, cristalización y destilación.

En los esquemas y los ejemplos que se muestran a continuación, se ilustran varios procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Las sustituciones son como se describen y se definen anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1. Así pues, la preparación de una arilhidrazina (II) se realiza, por ejemplo, mediante el tratamiento de una anilina sustituida correspondiente con NaNO_2 seguido por la reducción del compuesto intermedio *N*-nitroso con SnCl_2 en HCl conc. El ensamblaje del compuesto intermedio de indol central (IV) se realiza mediante la ciclación de indoles de Fischer de la arilhidrazina y una cetona adecuadamente sustituida (i.e. (III)) mediante procedimientos descritos por, por ejemplo, R. J. Sundberg, "Indoles, Best Synthetic Methods" 1996, Academic Press, San Diego, CA. Por ejemplo, el tratamiento de la arilhidrazina (II) como la base libre o la correspondiente sal de ácido mineral con la cetona (III) ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{Bn}, \text{CBZ}, \text{CO}_2\text{Et}$, etc.) en un disolvente alcohólico en presencia de ácido mineral proporciona los indoles (IV) como las bases libres (tras un tratamiento con NaOH ac.). La reducción de los indoles en las correspondientes indolinas *cis* o *trans* sustituidas se realiza mediante, por ejemplo, el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como óxido de platino o paladio sobre carbono, o con un metal, tal como cinc, y un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o con sodio y amoníaco líquido, o con complejo de borano-amina, tal como borano-trietilamina en tetrahidrofurano o, preferiblemente, mediante al tratamiento con trietilsilano o NaCNBH_3 en un ácido, tal como ácido acético o ácido trifluoroacético.

ESQUEMA 1

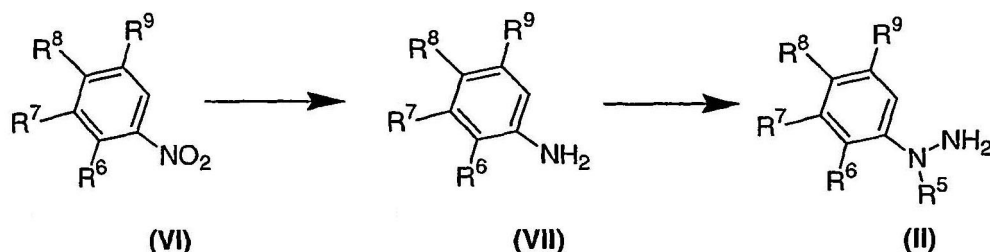


Es posible aislar los correspondientes enantiómeros mediante la separación de la mezcla racémica de (I) sobre una columna quiral en fase estacionaria, utilizando técnicas de CLAR normal o en fase inversa, cuyos detalles se describen en los ejemplos. Alternativamente, se puede preparar una mezcla diastereomérica de (I) mediante el tratamiento de (I, $R^2 = \text{H}$) con un ácido quiral apropiado (o un derivado activado adecuadamente), por ejemplo, tartrato de dibenzoilo o similar (véase, por ejemplo, Kinbara, K., *et. al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 2615; y Tomori, H., *et. al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, 3581). Entonces se separarían los diastereómeros mediante técnicas tradicionales (i.e., cromatografía en sílice, cristalización, CLAR, etc) seguidas por la eliminación del auxiliar quiral para proporcionar (I) enantioméricamente puro.

En los casos en los que se haya protegido el nitrógeno de la carbolina (V) (i.e. $\text{Pg} = \text{Boc, Bn, CBZ, CO}_2\text{R}$), éste puede ser retirado en una variedad de condiciones según lo descrito en Greene, T.W., Wuts, P.G.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", II Edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, páginas 309–405, 1991. La amina secundaria libre se podría entonces alquilar, por ejemplo, mediante un tratamiento con un alquilhaluro adecuadamente sustituido ($\text{R}^1\text{Cl, R}^1\text{Br}$ o R^1I) y una base para proporcionar compuestos adicionales de tipo (I), según lo descrito, por ejemplo, por Glennon, R. A., *et. al.*, *Med. Chem. Res.*, 1996, 197.

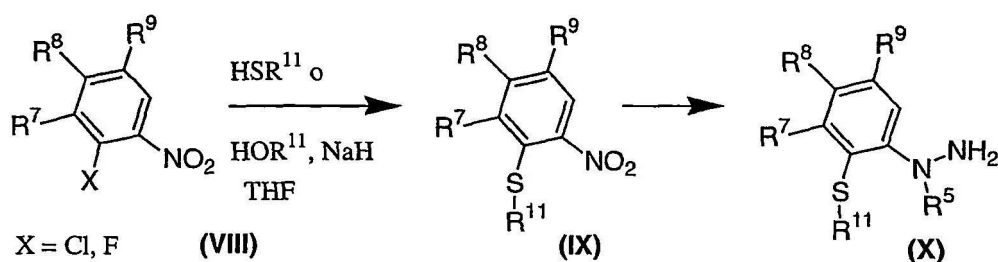
Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar como se describe en el Esquema 2. La formación de la arilamina (VII) se puede realizar mediante la reducción del correspondiente compuesto aril-nitro (VI). La reducción se puede realizar con una variedad de agentes reductores como, por ejemplo, $\text{LAH, SnCl}_2, \text{NaBH}_4, \text{N}_2\text{H}_4$, etc. o con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono u óxido de platino, etc., (véase Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, R.U., 1984). Luego se puede realizar la formación de la arilhidrazina (II) como se describe anteriormente en el Esquema 1 o, más directamente, mediante el tratamiento de la anilina (VII) con ácido clorhídrico ac., cloruro de estaño y NaNO_2 a temperatura ambiente (véase Buck, J.S., Ide, W.S. *og. Syn., Coll. Vol.*, 2, 1943, 130). Este último procedimiento es especialmente importante cuando se inicia la síntesis con arilaminas halogenadas (VII). La necesidad de preparar el compuesto intermedio de hidrazina sin el uso de condiciones reductoras fuertes es fundamental en estos ejemplos.

ESQUEMA 2



En el Esquema 3, se muestra otra ruta relacionada para obtener hidrazinas de Fórmula (II). Cuando se desea un patrón de sustitución aromático que contenga un resto de azufre, se puede emplear la siguiente ruta. El desplazamiento de un halógeno (Cl, F) de un derivado de aril-nitro (VIII) adecuadamente sustituido mediante el nucleófilo previamente necesario en condiciones básicas proporciona los compuestos intermedios de tipo (IX). La reducción del resto nitro seguida por la elaboración de la amina resultante hasta obtener la hidrazina (X) sustituida o no sustituida es como se describe anteriormente.

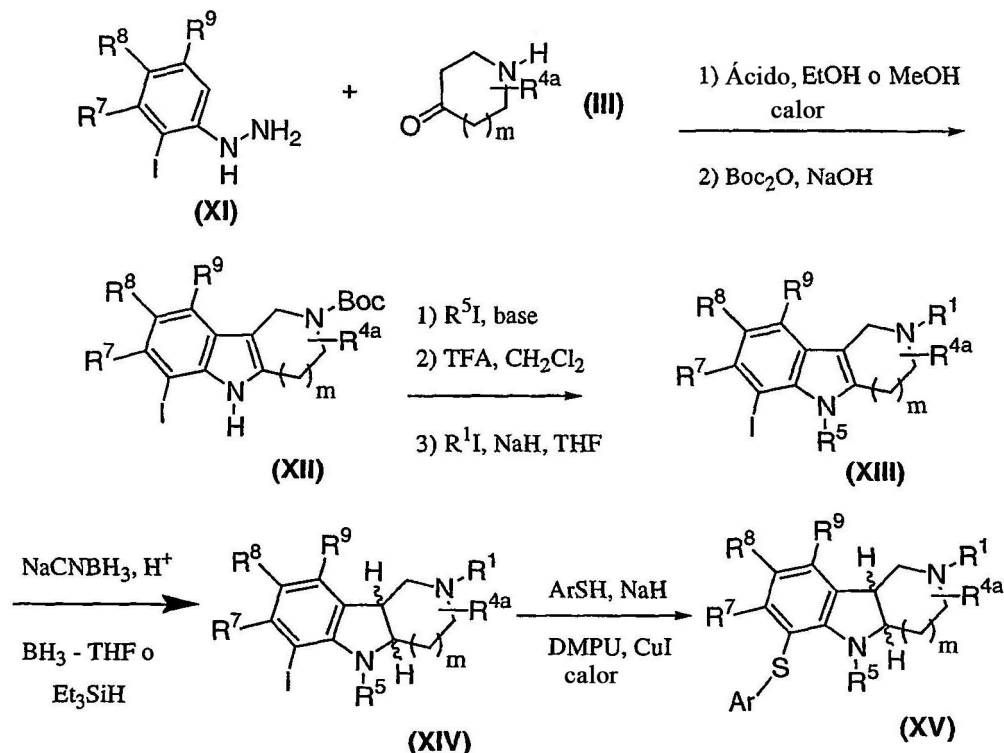
ESQUEMA 3



El inicio de la síntesis con un derivado de nitrobenzeno, tal como (VIII), permite una variedad de derivaciones. Se pueden obtener nitrobenzenos más sustituidos mediante una manipulación sintética tradicional (i.e., la sustitución aromática) y son conocidos por los expertos en la técnica (véase Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Nueva York, 1989).

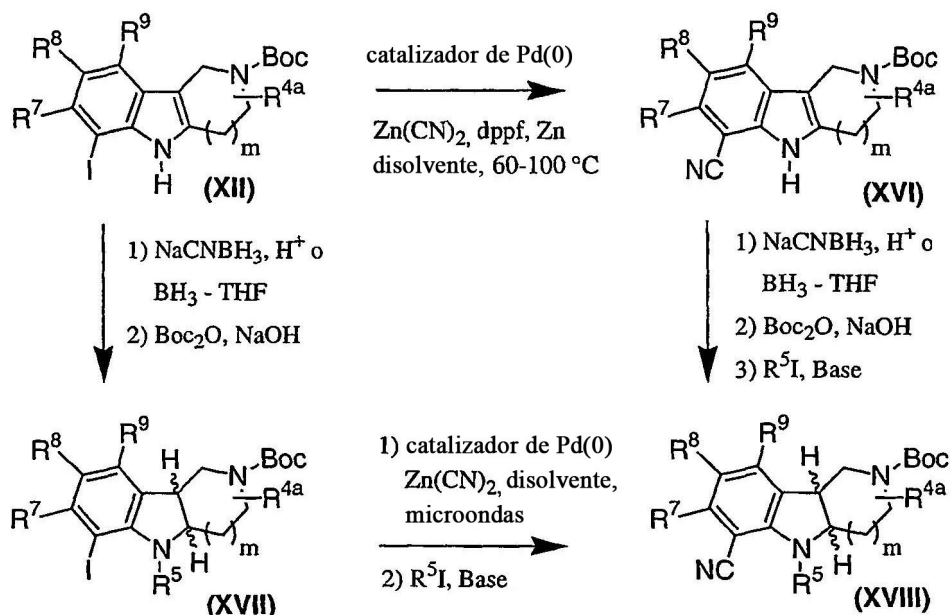
En el Esquema 4, se muestra un enfoque alternativo más directo para obtener análogos diferencialmente sustituidos. El inicio de la preparación de los compuestos de tipo (I) con un arilyoduro aumenta la versatilidad de este enfoque. La preparación de un compuesto intermedio que pueda ser funcionalizado en una etapa posterior es un enfoque más eficiente hacia algunos de los tipos de sustitución. La ciclación de indoles de Fischer del yoduro (XI) con la cetona (III) según lo descrito anteriormente, seguida por la protección de la amina con Boc₂O, proporciona el yodoindol (XII). La alquilación del nitrógeno del indol en condiciones básicas seguida por la eliminación del grupo protector Boc y una segunda alquilación del nitrógeno de carbolina proporciona los indoles de carbolina diferencialmente sustituidos (XIII). La reducción habitual del indol en indolina se lleva a cabo sin ninguna pérdida del halógeno aromático para proporcionar el arilyoduro común (XIV). El desplazamiento superficial del yoduro con una variedad de nucleófilos de azufre en condiciones catalizadas por cobre proporciona los diarilsulfuros (XV).

ESQUEMA 4



En el Esquema 5, se muestra un procedimiento adicional para preparar análogos diferencialmente sustituidos. El desplazamiento superficial del grupo yodo del indol (XII) con Zn(CN)_2 en condiciones catalizadas por Pd(0) proporciona el cianoindol (XVI). La reducción del indol se realiza según lo descrito anteriormente, seguida por la protección de la amina con Boc_2O , y la alquilación del nitrógeno de la indolina en condiciones básicas proporciona la cianoindolina (XVIII). Alternativamente, se puede reducir el yodoindol (XII) y tratarlo con Boc_2O para dar la yodoindolina (XVII) según lo descrito anteriormente. El desplazamiento del yoduro con Zn(CN)_2 catalizado por Pd(0) bajo microondas, seguido por la alquilación del nitrógeno de la indolina produce cianoindolina (XVIII).

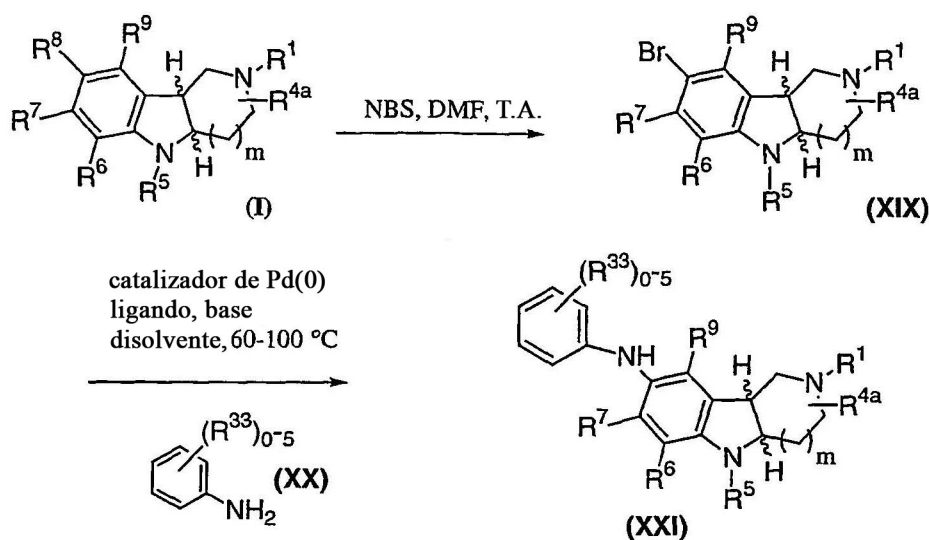
ESQUEMA 5



Aquí se describe la preparación de los compuestos de Fórmula (I) con una diversidad de funcionalización adicional del anillo aromático A del triciclo. La bromación de las indolinas (I, $R^8 = H$) cuando la amina está protegida (con los grupos protectores Boc o CBZ) con, por ejemplo, NBS en DMF, proporciona los derivados bromados de R^8 (XIX). Estos derivados de arilo (XIX) activados actúan como excelentes homólogos para una serie de importantes transformaciones sintéticas.

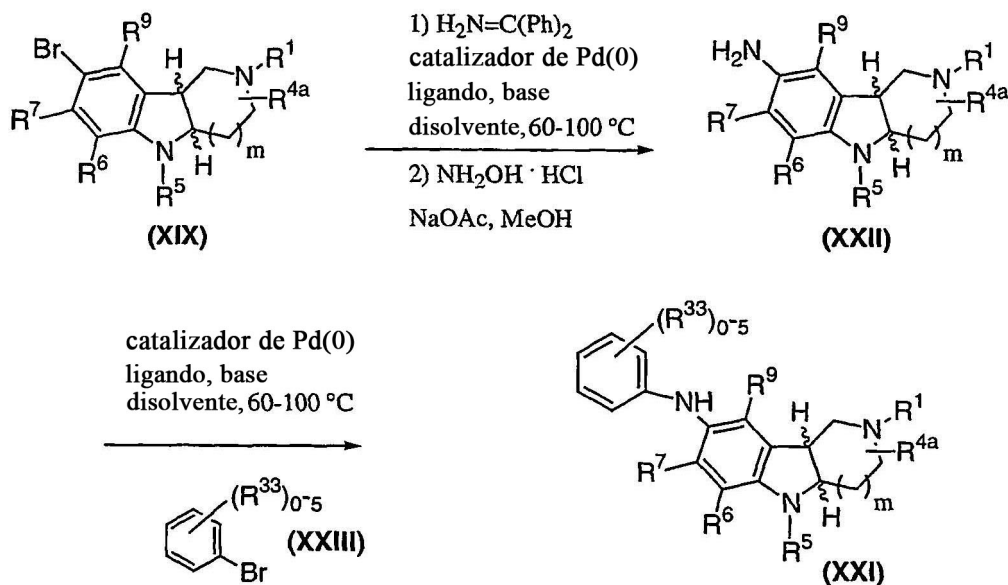
En el esquema 6, se describe un ejemplo en el que el anillo aromático de Fórmula (I) está sustituido con un grupo arilamino. El tratamiento del bromuro (XIX) con una variedad de anilinas (XX) en presencia de un catalizador de Pd(0), tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y una base, tal como NaOtBu o $CsCO_3$ en un disolvente adecuado, tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, proporciona las biarilánilinas (XXI).

ESQUEMA 6



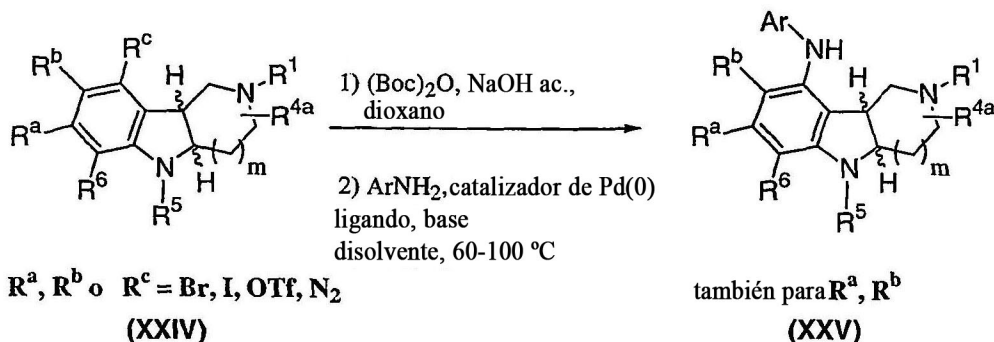
En el esquema 7, se describe un procedimiento alternativo para preparar biarilánilinas (XXI) y continúa a partir de los derivados bromados (XIX). El tratamiento de los derivados de arilbromuro de tipo (XIX) con difenilmetilimina en presencia de un catalizador de Pd(0), tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, y un ligando adecuado tal como BINAP o PPh_3 , y una base, tal como NaOtBu o $CsCO_3$, en un disolvente adecuado, tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, proporciona un compuesto intermedio de imina. La hidrólisis básica (hidroxilamina, acetato de sodio en metanol) proporciona el derivado de anilina primario (XXII). El acoplamiento de estas anilinas con diversos arilbromuros (XXIII) en condiciones catalizadas por Pd(0) descritas anteriormente proporciona las biarilánilinas (XXI).

ESQUEMA 7



De igual manera, en el Esquema 8, se muestra el acoplamiento a arilamino de los derivados de bromo (XXIV), obtenidos fácilmente mediante la secuencia sintética ejemplificada en el esquema 2, (partiendo de nitrobenzenos de bromo (VI) adecuadamente funcionalizados). Este enfoque permite la preparación de arilaminoindoles, así como los correspondientes derivados de indolina. Se debe llevar a cabo la protección de la funcionalidad amina si $\text{R}^1 = \text{H}$ (véase Greene *et. al* para las protecciones de aminas). Esto se realiza fácilmente, por ejemplo, mediante el tratamiento de derivados de bromo (XXIV) con un exceso de Boc_2O en hidróxido de sodio acuoso y dioxano. Se lleva a cabo el posterior acoplamiento con una variedad de arilaminas según lo descrito anteriormente en el esquema 6 para proporcionar los aductos de arilaminoindolina (XXV). Este protocolo se puede hacer con R^a , R^b y R^c bromuro, yoduro, triflatos y/o derivados de diazo. Además, existe una amplia selección de procedimientos y protocolos para funcionalizar compuestos haloaromáticos, de arildiazonio y de ariltriflato. Estos procedimientos son ampliamente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo en Stanforth, S.P., *Tetrahedron*, 1998, 263; Buchwald, S.L., *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 9722; Stille, J.K., *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 7500. Entre estos procedimientos se encuentran acoplamientos, alquilaciones, acilaciones, aminaciones y amidaciones de biarilos. El poder de la funcionalización catalizada por paladio de núcleos aromáticos se ha explorado en profundidad en la última década. En J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, Nueva York, 1995, se puede encontrar un excelente artículo perteneciente a este campo.

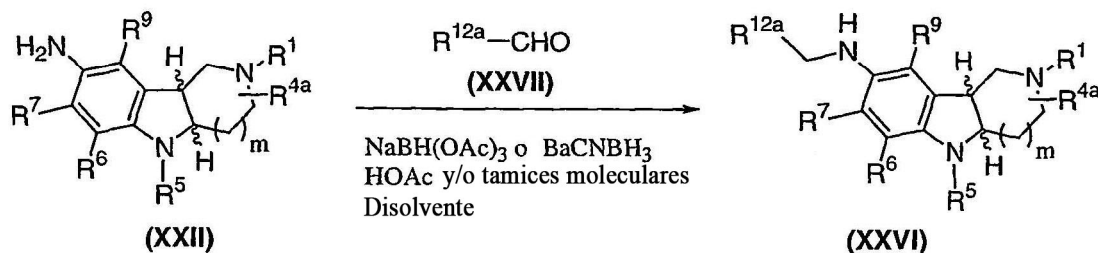
ESQUEMA 8



La anilina (XXII) también puede reaccionar con un aldehído (XXVII) apropiado en presencia de un agente reductor adecuado, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en condiciones de reacción suaves, tales como en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-dicloroetano, THF, metanol o acetonitrilo, para producir una variedad de análogos de anilina secundarios (XXVI). En analogía con el Esquema 8,

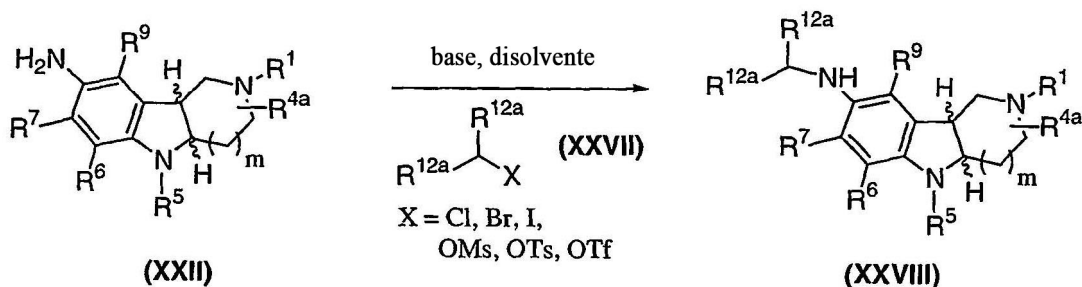
también se puede aplicar el protocolo descrito en el esquema 9 a análogos de (XIX), en los que los grupos R^7 o R^9 sean NH_2 , Br, I, OTf, etc., para proporcionar análogos de (XXVI) en los que el grupo alquilamino esté en la posición de R^7 o R^9 .

ESQUEMA 9



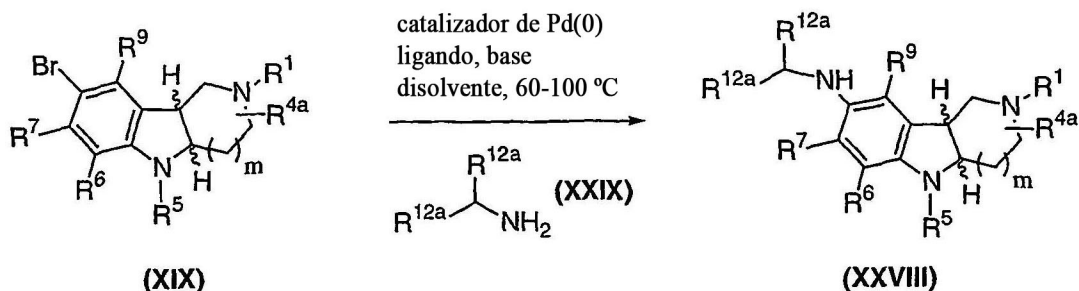
La anilina (XXII) puede reaccionar con 1 equivalente de diversos alquilhaluros o alquilsulfonatos (XXVII) en presencia de una base adecuada, tal como NaH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$, Et_3N o $Et_2(i-Pr)N$, en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, tolueno, THF, DME o similar, para producir la variedad de análogos de anilina secundarios (XXVIII) mostrados en el Esquema 10. En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 10 a análogos de (XIX), en los que los grupos R^7 o R^9 sean NH_2 para proporcionar análogos de (XXVIII) en los que el grupo alquilamino esté en la posición de R^7 o R^9 .

ESQUEMA 10



Un procedimiento alternativo para preparar anilinas secundarias (XXVI) o anilinas secundarias α -sustituidas (XXVIII) tiene lugar a partir de bromuros (XIX). El tratamiento del bromuro (XIX) con una variedad alquil- o bencil-aminas (XXIX), que pueden ser quirales si R^{12a} y R^{12a} son grupos apropiados, en presencia de un catalizador de Pd(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 $CsCO_3$ en un disolvente adecuado, tal como DMF, tolueno, THF, DME o similar, proporciona las anilinas (XXVIII). En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 11 a análogos de (XIX), en los que los grupos R^7 o R^9 sean Br, I, OTf, etc., para proporcionar análogos de (XXX) o en los que el grupo alquilamino esté en la posición de R^7 o R^9 .

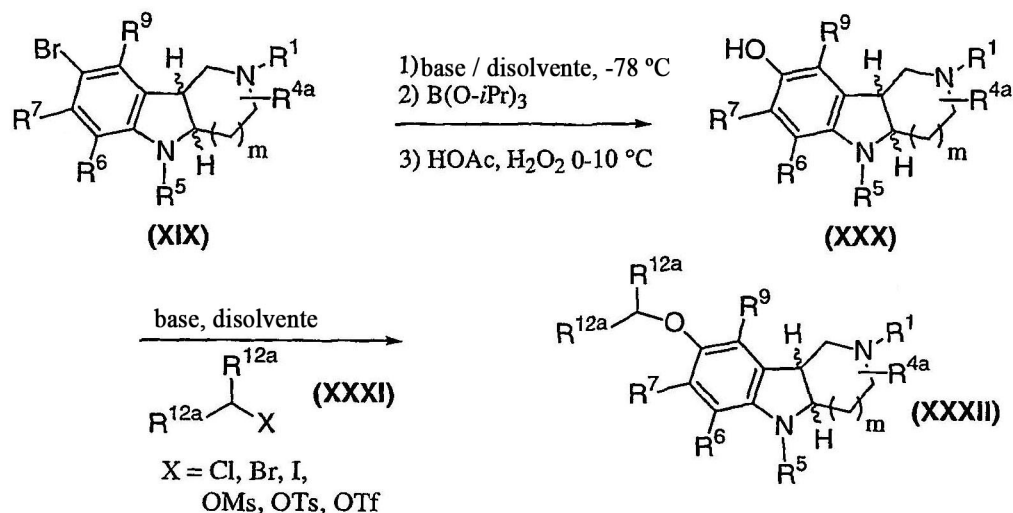
ESQUEMA 11



El Esquema 12 muestra otro ejemplo para funcionalizar arilbromuros. El tratamiento del arilbromuro (XIX) con una base adecuada, tal como $n-BuLi$ o $t-BuLi$, seguido por la adición de $B(O-iPr)_3$ en un disolvente adecuado, tal como

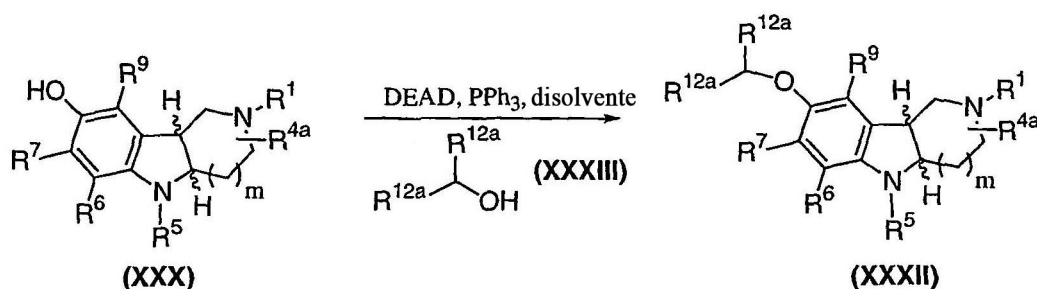
THF, DME o similar, proporciona un compuesto intermedio de éster arilborónico. El tratamiento del compuesto intermedio con un ácido adecuado, tal como HOAc, seguido por la oxidación con H₂O₂ proporciona derivados de fenol (XXX). El acoplamiento de estos fenoles (XXX) con diversos alquilhaluros o alquilsulfonatos (XXXI) en presencia de una base adecuada, tal como NaH o KOH, en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, tolueno, THF, DME o similar, proporciona la alcoxi-indolina (XXXII). En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 12 a análogos de (XIX), en los que los grupos R⁷ o R⁹ sean Br, I, OTf, etc., para proporcionar análogos de (XXXII) en los que el grupo alcóxido esté en la posición de R⁷ o R⁹.

ESQUEMA 12



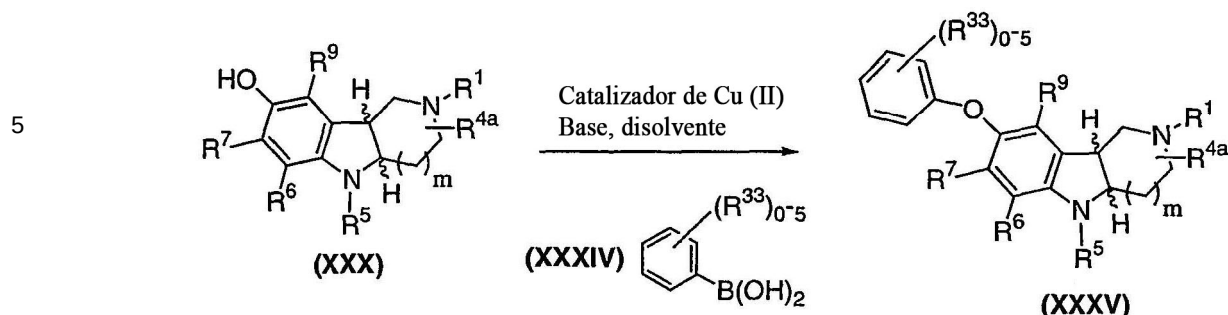
Alternativamente, se acoplan diversos alcoholes (XXXIII) a los fenoles (XXX) en condiciones de la reacción de Mitsunobu (véase Mitsunobu, *O. Synthesis* 1981, 1-28) en presencia de dietilazodicarboxilato (DEAD) con un ligando adecuado, tal como PPh₃ o Et₃P, en un disolvente adecuado, tal como THF, para proporcionar la alcoxi-indolina (XXXII) como se muestra en el Esquema 13. En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 13 a análogos de (XXX), en los que el grupo R⁷ o R⁹ sea OH para proporcionar análogos de (XXXII) o en los que el grupo alcóxido esté en la posición de R⁷ o R⁹.

ESQUEMA 13



Además, los fenoles (XXX) también reaccionan con un ácido arilborónico funcionalizado (XXXIV) en presencia de especies de Cu (II), tales como Cu(OAc)₂ o CuF₆(MeCN)₄, y una base, tal como Net₃ o K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂ para proporcionar la ariloxi-indolina (XXXV) como se muestra en el Esquema 14. En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 14 a análogos de (XXX), en los que el grupo R⁷ o R⁹ sea OH para proporcionar análogos de (XXXV) o en los que el grupo ariloxilo esté en la posición de R⁷ o R⁹.

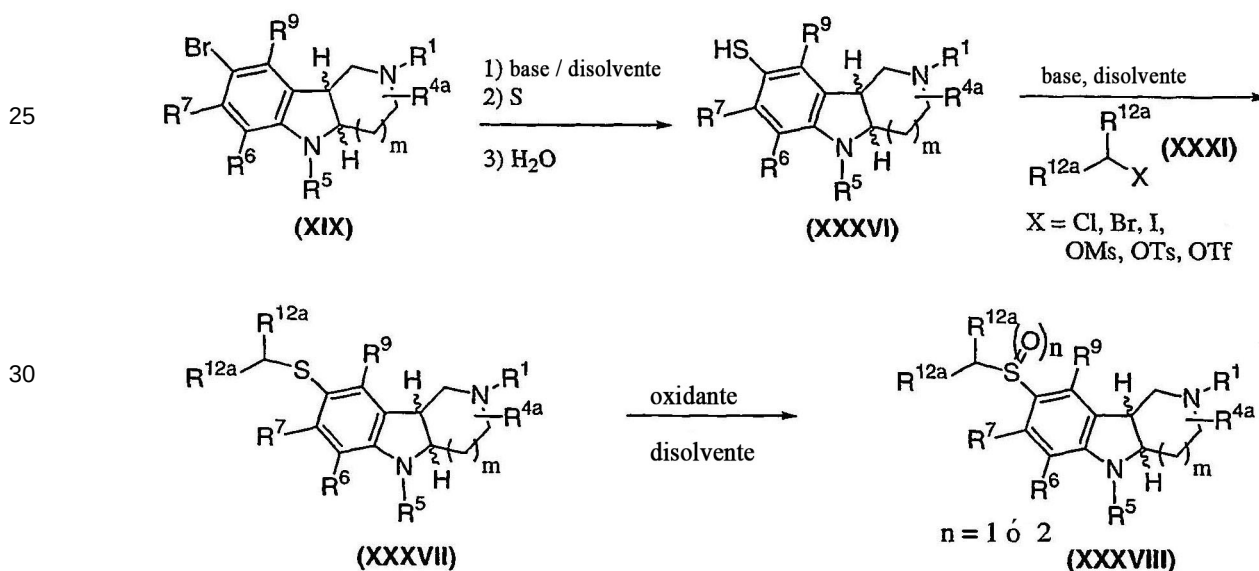
ESQUEMA 14



10 De manera similar, se pueden convertir los arilbromuros en derivados de tiofenol como se muestra en el Esquema 15. El tratamiento del arilbromuro (XIX) con una base adecuada, tal como *n*-BuLi o *t*-BuLi, seguido por la adición de azufre en un disolvente adecuado, tal como pentano, hexano, THF, DME o similar, seguida por un procesamiento acuoso proporciona el tiofenol (XXXVI). Se pueden acoplar diversos alquilhaluros o alquilsulfonatos (XXXI) al tiofenol (XXXVI) en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH o KOH, en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, tolueno, THF, DME o similar, para proporcionar los derivados de sulfuro (XXXVII). Es posible oxidar estos sulfuros (XXXVII) con oxidantes adecuados, tales como MCPBA, NaIO_4 , H_2O_2 , KMnO_4 u ozono, en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , MeOH, EtOH, H_2O o similar, para dar sulfóxidos o sulfonas (XXXVIII). En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 15 a análogos de (XIX), en los que los grupos R^7 o R^9 sean Br, I, OTf, etc., para proporcionar análogos de (XXXVII) y (XXXVIII) en los que el grupo alquiltio, alquilsulfoxilo o alquilsulfonilo esté en la posición de R^7 o R^9 .

20

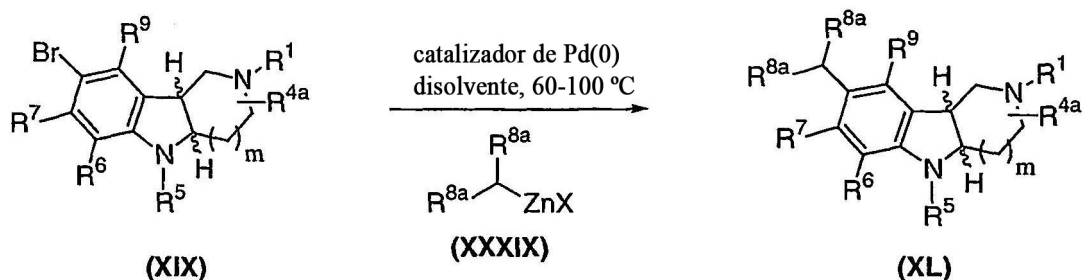
ESQUEMA 15



35 En el Esquema 16, se muestra otro ejemplo. El tratamiento de derivados de bromuro (XIX) con un reactivo de alquil-cinc apropiado (XXXIX), que puede ser generado a partir del correspondiente alquilhaluro, en presencia de un catalizador de Pd(0), tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y con o sin una sal de cobre (I), proporciona los derivados (XL) en los que R^9 es un grupo alquilo (véase Knochel, P., *et. al. Chem. Rev.* 1993, 93, 2117; y Weichert, A., *et. al. Syn. Lett.* 1996, 473). En analogía con el Esquema 8, también se puede aplicar el protocolo descrito en el Esquema 16 a análogos de (XIX), en los que los grupos R^7 o R^9 sean Br, I, OTf, etc., para proporcionar análogos de (XL) en los que el grupo alcoxilo esté en la posición de R^7 o R^9 .

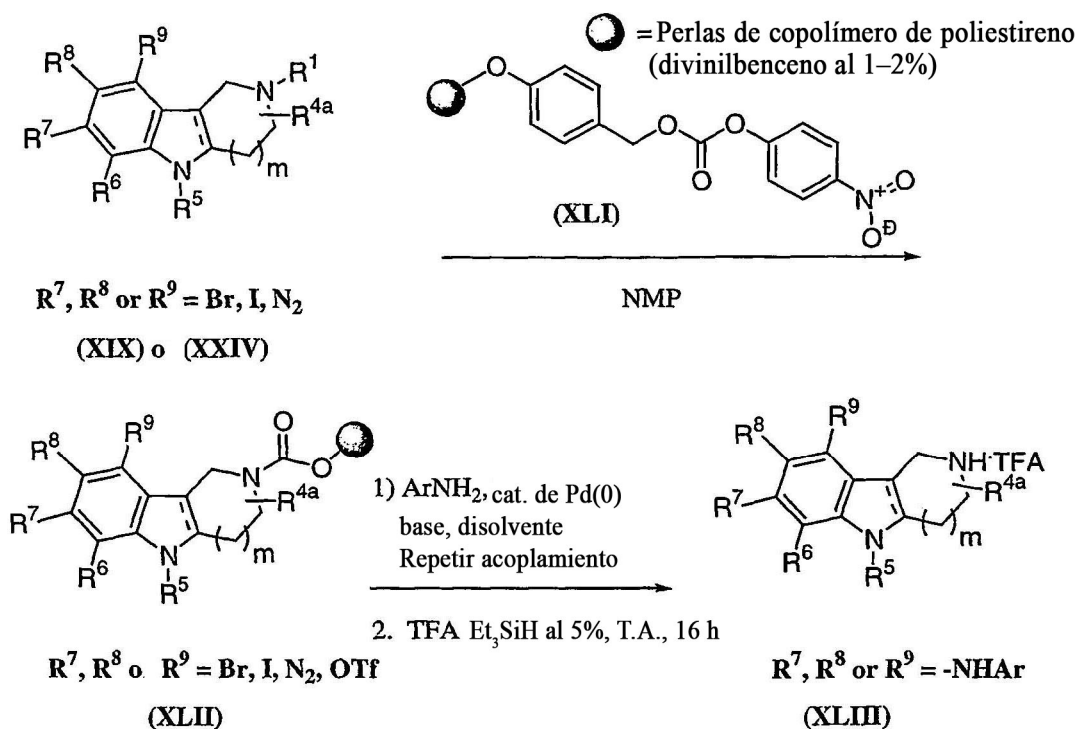
40

ESQUEMA 16



Además, como una ampliación de este enfoque hacia una preparación rápida de una gran disposición de derivados de biaril-indol e indolina, se pueden unir estos derivados de bromuro (XIX o XXIV) a un soporte sólido y se pueden llevar a cabo los acoplamientos de arilamina sobre el soporte sólido según lo ilustrado en el Esquema 17. Con ese fin, el tratamiento de la indolina (XIX) con TFA en CH_2Cl_2 para eliminar el grupo protector Boc, seguido por la extracción en una base acuosa proporciona la amina libre (XIX). Es posible cargar la amina libre en un soporte sólido adecuado, tal como (XLI), usando condiciones ampliamente conocidas por los expertos en la técnica. Así pues, se hincha la resina de *p*-nitrofenilcloroformiato de Wang (XLI), que se puede obtener comercialmente de fuentes tales como Novabiochem, Inc., en un disolvente adecuado, tal como *N*-metil-pirrolidinona, y se trata con 1,5 equiv. de amina para proporcionar la resina funcionalizada (XLII). Entonces se llevan a cabo los acoplamientos de arilamina en un formato de alineamiento mediante el tratamiento de las resinas (XLII) con una fuente de paladio adecuada, tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, y un ligando adecuado, tal como BINAP o PPh_3 , y una base, tal como $NaOtBu$ o $CsCO_3$, con un exceso (comúnmente, 5 equivalentes) de una anilina. Se puede repetir el acoplamiento para garantizar la completa conversión en el producto acoplado deseado. La escisión del soporte sólido mediante el tratamiento con TFA proporciona los correspondientes indoles e indolinas (XLIII) como sus sales de TFA.

ESQUEMA 17



Además, es posible alquilar los derivados de tipo (I) con cualquier número de cadenas laterales de alquilo funcionalizadas. Los procedimientos típicos que utilizan la alquilación estándar de una amina secundaria con un alquilhaluro en condiciones catalizadas por una base son ampliamente conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo amino secundario de Fórmula (I) ($R^1 = H$) se puede alquilar con alquilhaluros o alquilsulfonatos en

presencia de NaI o Ki, y una base, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, trietilamina o similar, en dioxano o THF u otro de tales disolventes, con calentamiento (véase Glennon, R.A., *et. al.*, *Med. Chem. Res.*, 1996, 197) para proporcionar indolinas alquiladas en R¹.

Se entiende que los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de modos ampliamente conocidos por el experto en la técnica de la Síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos en la presente memoria, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la Química orgánica sintética o variaciones de los mismos según las apreciaciones de los expertos en la técnica. Otros procedimientos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos descritos en USSN 09/594.954 (presentada el 15 de junio de 2000); USSN 09/595.250 (presentada el 15 de junio de 2000); USSN 09/594.008 (presentada el 15 de junio de 2000); USSN 10/026.793 (presentada el 19 de diciembre de 2001); USSN 10/026.611 (presentada el 19 de diciembre de 2001); USSN 10/026.404 (presentada el 19 de diciembre de 2001).

Ejemplos

Ejemplo 1

cis-(4a,9b)-8-Bromo-6-metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Etapla A. Se suspendió 2-metilsulfanil-fenilamina (23,6 g; 169,5 mmol) en HCl conc. (200 ml) y ácido trifluoroacético (130 ml), y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se disolvió nitrito de sodio (14,0 g; 203,4 mmol) en agua (45 ml), y se añadió en gotas a la suspensión durante 45 min. Tras la adición, se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. En un matraz separado, se disolvió cloruro de estaño (II) (76 g; 338,4 mmol) en HCl conc. (100 ml), y se añadió lentamente durante 15 min a la mezcla de reacción. Se calentó la suspensión resultante hasta la T.A. y se agitó durante 48 h. Se filtró la reacción, se lavó con alcohol isopropílico (15 ml) y se secó para dar clorhidrato de 1-(2-metilsulfanil-fenil)hidrazina (30 g; 93%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ7,44 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

Etapla B. Se disolvieron clorhidrato de 1-(2-metilsulfanil-fenil)hidrazina (27 g; 141,9 mmol) y clorhidrato monohidratado de 4-piperidona (21,8 g; 141,9 mmol) en etanol (350 ml), y se calentó a reflujo durante 45 min. Se añadió HCl conc. (30 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h. Se enfrió la reacción hasta la T.A., se filtró, se lavó con alcohol isopropílico frío (50 ml) y se secó para dar un clorhidrato de 6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol sólido de color blanco roto (33 g; 92%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ7,24 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 0,7; 7,3 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,17 (t, 2H, J = 5,85 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,65 Hz), 2,44 (s, 3H) ppm.

Etapla C. Se suspendió clorhidrato de 6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (20 g; 78,74 mmol) en ácido trifluoroacético (562 ml), y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió NaCNBH₃ (19,53 g; 314,96 mmol) en porciones durante 25 min, y se agitó la mezcla a 0°C durante 4 h. Se basificó la mezcla de reacción hasta un pH 10 con hidróxido de amonio conc., y se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml) y se separó la capa orgánica. Se recogieron los orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron para dar *cis*-(4a,9b)-6-metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,11 (s, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,27-3,01 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H) ppm.

Etapla D. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-6-metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (4 g; 18,2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se añadió carbonato de potasio saturado (25 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,9 g; 18,2 mmol) y 4-dimetilamin-piridina (10 mg; 0,082 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) en 5 porciones durante 15 min. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se separó la capa orgánica y luego se volvió a extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Se secaron los orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida para dar *cis*-(4a,9b)-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo (4,84 g; 83%). ¹H-RMN (DMSO d₆ 300 MHz) δ6,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,93 (dt, 1H, J = 2,2; 7,4 Hz), 6,56 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J = 5,3; 8,3 Hz), 3,45-3,26 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,36 (s, 9H) ppm.

Etapla E. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1 g; 3,13 mmol) en DMF (4 ml) a T.A. y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. En un matraz separado, se disolvió *N*-bromosuccinimida (NBS) (0,56 g; 3,13 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió lentamente a una primera solución durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0°C. La reacción fue seguida de una cromatografía de capa fina hasta que no quedó nada más de material inicial. Se detuvo la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se recogieron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera (3 x 34 ml) y agua (1 x 30 ml). Se secó capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para dar un aceite. Se purificó el aceite mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15%, hexanos) para proporcionar *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite (0,64 g; 51%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,18 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,11 (s, 1H), 4,09–4,00 (m, 1H), 3,74–3,51 (m, 3H), 3,39–3,28 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,98–1,84 (m, 1H), 1,75–1,60 (m, 1H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapla F. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg; 0,063 mmol) en ácido trifluoroacético/cloroformo (1:2,1,5 ml) y se agitó durante 0,5 h. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se disolvió el residuo en agua. Se basificó la solución acuosa con hidróxido de amonio concentrado hasta un pH 12 y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un semisólido amarillo (17,7 mg; 95%). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ7,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,50–3,10 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H, J = 12,9; 9,6 Hz), 2,38, (s, 3H), 2,28–2,05 (m, 2H) ppm. EM (IE) 315,0 (M+H).

Ejemplo 2

***cis*-(4a,9b)-8-Bromo-5-metil-6-(metilsulfanil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**



Etapla A. A una solución en cloruro de metileno (300 ml) de clorhidrato de 6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (del Ejemplo 1, Etapa B) (18,03 g, 71 mmol), se añadió trietilamina (14,3 g; 142 mmol) en una porción, y se agitó la solución resultante a T.A. durante 10 min. Se enfrió la reacción hasta 0°C en un baño de hielo, luego se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo (18,6 g; 85 mmol), y luego se dejó calentar lentamente la reacción hasta la T.A. y se agitó durante 14 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (300 ml) y luego se separaron las capas. Se extrajo la capa orgánica con cloroformo (3 x 100 ml) y se recogieron los orgánicos, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta la sequedad bajo una presión reducida. Se recrystalizó el semisólido resultante en acetato de etilo para dar 6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido marrón rojizo (7,2 g; 32%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ,19 (s.a., 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,63 (s.a., 2H), 3,82 (s.a., 2H), 2,91–2,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,50 (s, 9H) ppm.

Etapla B. Se combinaron 6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,2 g; 22,6 mmol), hidróxido de potasio (6,3 g; 113 mmol) y yodometano (32 g; 226 mmol) con DME seco (110 ml), y se agitó a T.A. durante 10 h. Entonces, se filtró la reacción y se lavó el residuo con cloroformo. Se concentró el filtrado bajo una presión reducida para dar 5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo en forma de residuo oleaginoso de color marrón (7,7 g; 105%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s.a., 2H), 2,80 (s.a., 2H), 2,49 (s, 3H), 1,49 (s, 9H) ppm.

Etapla C. Se agitó 5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,7 g; 23,9 mmol) en ácido trifluoroacético (120 ml) a 0°C durante 10 min, luego se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (8,25 g; 119 mmol) mientras se controlaba la temperatura interna de la reacción para que fuera menor de 5°C durante la adición. Tras la adición, se dejó calentar la reacción hasta la T.A. bajo nitrógeno y se agitó durante 2 h. Se añadieron cubitos de hielo y se enfrió la reacción en un baño de hielo, y luego se basificó hasta un pH ~13 con hidróxido de sodio al 50%. Luego se extrajo la mezcla acuosa con cloroformo (3 x 80 ml) y se recogieron los orgánicos, se lavaron con salmuera (1x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo una presión reducida hasta obtener un residuo oleaginoso. Se disolvió el residuo en cloroformo (75 ml) y se añadió a esto bicarbonato de di-*tert*-butilo (3,2 g) y trietilamina (3,0 ml). Se agitó la reacción durante 2 h. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida para dar un aceite. Se purificó este aceite mediante cromatografía en

columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5%, luego 10%) para dar *cis*-(4a,9b)-5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de aceite incoloro (2,85 g, 36%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,13 (dd, 1H, J = 7,7; 1,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 4,00–3,27 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,42 (s, 9H) ppm.

Etapa D. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg; 0,19 mmol) en DMF anhidro (1 ml) a 0°C, y a esto, se añadió NBS (33 mg; 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml). Se agitó esto a 0°C durante 1 h. Luego se añadió agua (3 ml) y se dividió la reacción en cloroformo. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con cloroformo (3 x 5 ml). Se recogieron los orgánicos, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo una presión reducida para dar *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo en forma de sólido amarillo (57 mg; 76%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,19 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 3,60–3,20 (m, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,94–1,80 (m, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm.

Etapa E. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg; 0,048 mmol) en ácido trifluoroacético/cloroformo (1:2, 1,5 ml) y se agitó durante 0,5 h. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un semisólido amarillo (19 mg; 90%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ7,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,50–3,30 (m, 3H), 3,28–3,12 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H, J = 9,6; 3,3 Hz), 2,38 (s, 3H), 2,28–2,00 (m, 2H) ppm. EM (Cl, NH₃) 315 (M+H).

Ejemplo 3

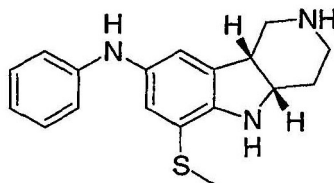
cis-(4a,9b)-6-Metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-amina



Etapa A. Se mezclaron bien *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-metilsulfanil-1,3,4,4a,5,9b-2*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo (del Ejemplo 1, Etapa E) (950 mg; 2,37 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,29 g; 5,92 mmol) y se calentó a 86°C durante 6,5 h bajo nitrógeno. Se purificó el residuo resultante eluyendo en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 7,5%/hexanos para dar *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-metilsulfanil-3,4,4a,9b-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) en forma de espuma (1,13 g; 95%). ¹H-RMN (DMSO d₆, 300 MHz) δ7,29 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,69–4,61 (m, 1H), 4,22–4,18 (m, 1H), 3,71–3,62 (m, 1H), 3,57–3,37 (m, 2H), 2,98–2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,00–1,96 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (s, 9H) ppm.

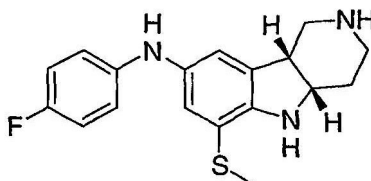
Etapa B. Se disolvieron/suspendieron en tolueno anhidro (1,5 ml) *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-metilsulfanil-3,4,4a,9b-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) (100 mg; 0,20 mmol), benzofenonaimina (43 mg; 0,24 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (29 mg; 0,30 mmol), y luego se burbujó argón a través de la solución de reacción durante 10 min. Luego se añadieron (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (5 mg; 0,008 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2 mg; 0,002 mmol) y se burbujó argón a través de la solución de reacción durante 10 min, para después calentar a 90°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la T.A., se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado bajo una presión reducida para dar aceite de color amarillo. Se disolvió el aceite en alcohol metílico y se añadió a esto acetato de sodio (33 mg; 0,40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (42 mg; 0,60 mmol), y se agitó durante 20 min a T.A. Se detuvo la reacción con hidróxido de sodio 6N hasta un pH ~12 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo una presión reducida. Se purificó el residuo oleaginoso mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar *cis*-(4a,9b)-8-amino-6-metilsulfanil-3,4,4a,9b-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) en forma de espuma (37 mg; 42%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ6,46–6,36 (m, 2H), 4,69–4,59 (m, 1H), 4,38–4,24 (m, 1H), 3,91–3,82 (m, 1H), 3,72–3,20 (m, 4H), 3,00–2,78 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05–1,92 (m, 1H), 1,60–1,34 (m, 18 H) ppm.

Etapa C. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-8-amino-6-metilsulfanil-3,4,4a,9b-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) (37 mg; 0,085 mmol) en cloroformo (3 ml) y alcohol etílico (0,4 ml) a T.A. Se dejó burbujear una corriente de gas de cloruro de hidrógeno seco a través de esta solución durante 3 min. Se concentró la reacción bajo una presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (26 mg; 90%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ7,14 (s, 2H), 4,07–4,02 (m, 1H), 3,58–3,40 (m, 2H), 2,89–2,85 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,19–2,14 (m, 2H) ppm. EM (IES): 236,3 (M+H).

Ejemplo 4**[*cis*-(4a,9b)-6-Metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-fenilo-amina**

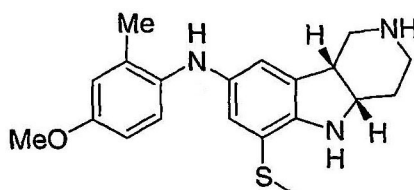
Etapa A. Se agitó trifenilbismuto (0,220 g; 0,50 mmol) con diacetato de yodobenceno (0,18 g; 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) durante 15 h a T.A. Se evaporó el disolvente y se añadió Et₂O (2 ml) con heptano (2 ml), y se calentó. Se filtró el sólido resultante caliente proporcionando bis(acetato)trifenilbismuto (0,19 g; 70%) en forma de sólido blanco que se fractura en escamas. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ8,15 (dd, 6H, J = 1,1; 8,4 Hz), 7,62 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 7,50 (t, 3H, J = 8,4 Hz), 1,81 (s, 6H) ppm.

Etapa B. Se combinó *cis*-(4a,9b)-8-amino-6-metilsulfanil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) (del Ejemplo 6, Etapa A, 76 mg; 0,152 mmol) con bis(acetato)trifenilbismuto (93 mg; 0,167 mmol) y acetato de cobre (II) (2 mg; 0,015 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), y se agitó durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo de color negro mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/hex.) para dar un aceite transparente. Luego se disolvió este aceite en EtOH (0,5 ml) y cloroformo (2 ml), y se dejó burbujear gas de HCl a través durante 10 min. Se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (50 mg; 78%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ7,37–7,32 (m, 2H), 7,29–7,18 (m, 2H), 7,16–6,97 (m, 3H), 4,51–4,42 (m, 1H), 3,82–3,58 (m, 2H), 3,40–3,24 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,48–2,10 (m, 2H)ppm.

Ejemplo 5**(4-Fluorofenil)-[*cis*-(4a,9b)6-metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

Etapa A. A una solución de bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio (48,8 ml; THF 1,0M) en dietiléter seco (20 ml), se añadió cloruro de bismuto (III) (5,0 g; 15,8 mmol). Se dejó que la reacción continuara a T.A. durante 2 h. Se añadió hielo y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (25 ml), y se secaron (MgSO₄) y evaporaron. Se combinó el residuo con diacetato de yodobenceno (3,4 g; 10,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 15 h a T.A. Se evaporó el disolvente proporcionando bis(acetato)tris(4-fluorofenil)bismuto (3,28 g; 34%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ8,15–8,21 (m, 6H), 7,20–7,28 (m, 6H), 1,81 (s, 6H) ppm.

Etapa B. Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 25, Etapa B (49 mg; 73%), usando bis(acetato)tris(4-fluorofenil)bismuto. ¹H-RMN (CD₃OD 300 MHz) δ7,20–6,93 (m, 6H), 4,53–4,40 (m, 1H), 3,82–3,56 (m, 2H), 3,40–3,31 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,50–2,01 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 6**(4-Metoxi-2-metil-fenil)-[*cis*-(4a,9b)-6-metilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

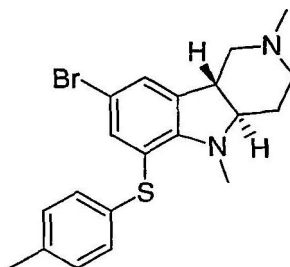
Etapa A. A una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (0,58 mg; 3,0 mmol) en THF seco (15 ml), se añadieron virutas de magnesio. Se calentó la reacción a 60°C en un baño de aceite y se machacaron suavemente las virutas de magnesio con una varilla de vidrio. También se añadió un pequeño cristal de yodo. Se retiró la reacción del baño de aceite al observarse un burbujeo, y se añadió lentamente 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno

(5,18 g; 27,00 mmol) en THF seco (25 ml). Se agitó la reacción a T.A. durante 15 min. Luego se transfirió la solución con una jeringa a un matraz seco bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de bismuto (III) (2,84 g; 315 mmol), y se dejó calentar la solución heterogénea resultante hasta la T.A. y se agitó durante 4 h. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se vertió el filtrado sobre hielo y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (25 ml), y se secaron (MgSO₄) y evaporaron. Se recrystalizó el residuo en acetato de etilo para dar un sólido amarillento. Se combinó el sólido con diacetato de yodobenceno (1,33 g; 4,1 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) durante 15 h a T.A. Se evaporó el disolvente proporcionando bis(acetato)tris(2-metil-4-metoxifenil)bismuto (805 mg; 4,3%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ8,21(d, 3H, J = 8,5 Hz), 6,95 (s, 6H), 3,83 (s, 9H), 2,57 (s, 9H), 1,73 (s, 6H) ppm.

Etapa B. Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa B (49 mg; 73%), usando bis(acetato)tris(2-metil-4-metoxifenil)bismuto. ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ7,10–7,05 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80–6,72 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,52–4,41 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66–3,56 (m, 1H), 3,40–3,19 (m, 3H), 2,48–2,39 (m, 4H), 2,17–2,04 (m, 4H) ppm

Ejemplo 7

***trans*-(4a,9b)-8-Bromo-2,5-dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



Etapa A. Se suspendió 2-yodoanilina (16 g; 73 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (100 ml), y luego se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción nitrito de sodio (6 g; 87,6 mmol) en agua (25 ml) y luego se dejó agitar la reacción a 0°C durante 1,5 h. En un matraz separado, se disolvió cloruro de estaño (II) (84,7 g; 182,5 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (12 ml), y se añadió lentamente durante 30 min a la mezcla de reacción. Se dejó calentar la suspensión resultante hasta la T.A. y se agitó durante 14 h. Se filtró el sólido y se dejó secar para proporcionar clorhidrato de 1-(2-yodofenil)hidrazina (19 g; 96%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,82 (dd, 1H, J = 1,1; 7,7 Hz), 7,39 (dt, 1H, 1,2; 7,7 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 1,1; 8,1 Hz), 6,82 (dt, 1H, J = 1,1; 7,5) ppm. EM (APCI) 275 (M⁺+CH₃CN+H).

Etapa B. Se disolvieron clorhidrato de 1-(2-yodofenil)hidrazina (1,67 g; 6,2 mmol) y clorhidrato monohidratado de 4-piperidona (0,952 g; 6,2 mmol) en trifluoroetanol (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y se calentó a 87°C y se agitó durante 3 h. Se filtró el sólido, se lavó con alcohol isopropílico frío (50 ml) y se secó para dar un clorhidrato de 6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1,76 g; 85%) en forma de sólido de color tostado. ¹H-RMN (CD₃OD 300 MHz) δ7,49 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 5,85 Hz) ppm.

Etapa C. Se suspendió clorhidrato de 6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (7g; 21 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) y, a esta suspensión, se añadió 4-dimetilamino-piridina (0,1 g; 0,82 mmol) y solución de carbonato de potasio saturado (150 ml) con agitación. Se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo (5,5 g; 25,2 mmol) en diclorometano (20 ml) en 5 porciones durante 5 min. Se agitó vigorosamente la mezcla bifásica resultante a T.A. durante 1,5 h. Se separaron las capas orgánicas y se volvió a extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Se recogieron los orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida para dar 6-yodo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,06 g; 84%). ¹H-RMN (CDCl₃ 300 MHz) δ7,63 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,76 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,59 (s.a., 2H), 3,82 (s.a., 2H), 2,78 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 1,49 (s, 9H) ppm.

Etapa D. Se disolvió 6-yodo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,8 g; 17 mmol) en DME (50 ml), y se añadieron hidróxido de potasio (4,8 g; 85,4 mmol) y yodometano (15,7 g; 110,5 mmol), y se calentó a 80°C en un recipiente a presión durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta la T.A. y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se recogieron los sólidos mediante filtración al vacío. Se concentró el filtrado bajo una presión reducida para dar un aceite de color marrón (5,5 g; 79% de rendimiento bruto). Se disolvió el aceite en CH₂Cl₂ (30 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) en 10 porciones durante 5 min y se agitó durante 30 min. Se basificó la reacción con hidróxido de sodio al 50% hasta un pH 12. Se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Se

recogieron los orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y luego se concentraron bajo una presión reducida para dar 6-yodo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (3,85 g; 73%). ^1H -RMN (CDCl_3 300 MHz) δ 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,03 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 5,6 Hz) ppm.

Etapa E. Se suspendió 6-yodo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (3,85 g; 12,3 mmol) en metanol (40 ml). Se añadió formaldehído (14 ml del 73%) y se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió lentamente borohidruro de sodio (1,7 g; 46 mmol) durante 15 min, y se agitó durante 2 h a 0–10°C. Se diluyó la reacción con agua (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Se recogieron los orgánicos, se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 3%/CH $_2$ Cl $_2$) para dar 6-yodo-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0,6 g; 15%). ^1H -RMN (CDCl_3 300 MHz) δ 7,59 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,55 (s, 3H) ppm.

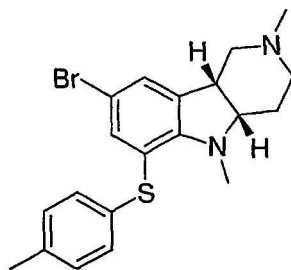
Etapa F. Se disolvió 6-yodo-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (1 g; 3 mmol) en complejo de BH $_3$ -THF (15 ml) y se calentó a 75°C durante 18 h en una recipiente a presión. Se enfrió la reacción a T.A. y se concentró bajo una presión reducida hasta obtener un residuo. Se calentó el residuo a reflujo en ácido clorhídrico 6N (15 ml) durante 3,5 h. Se basificó la reacción con hidróxido de sodio al 50% hasta un pH 12. Se extrajo esta mezcla con CH $_2$ Cl $_2$ (3 x 100 ml). Se recogieron los orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 4%/diclorometano) para dar *trans*-(4a,9b)-6-yodo-2,5-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (0,12 g; 12%). ^1H -RMN (CDCl_3 300 MHz) δ 7,56 (dt, 1H, J = 2,2; 8,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,50 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,48–3,41 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,86–2,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2:20–2,13 (m, 3H), 1,93–1,78 (m, 1H) ppm.

Etapa G. Se combinó *trans*-(4a,9b)-6-yodo-2,5-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (910 mg; 2,7 mmol) con *p*-tolilitiofenol (426 mg; 3,3 mmol), hidruro de sodio (132 mg; 3,3 mmol, 60% en dispersión oleaginoso), yoduro de cobre (515 mg; 2,7 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5 ml), y se agitó a 100°C durante 16 h. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y CHCl $_3$. Se extrajo la capa acuosa con CHCl $_3$ (3 x 20 ml). Se lavaron las partes orgánicas combinadas con NaCl sat. (10 ml), agua (10 ml), se secaron (MgSO $_4$) y se evaporaron. Se cargó el residuo sobre resina SCX. Se lavó la resina con 150 ml de MeOH seguidos por el lavado con amoníaco metanólico 2,0M. Se disolvió el residuo recogido en CH $_3$ CN y se añadió HCl 1N/éter hasta que se volvió a observar más precipitación. Se filtró el sólido y se lavó con CH $_3$ CN proporcionando el *trans*-(4a,9b)-2,5-dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (315 mg; 36%) en forma de sólido blanco. ^1H -RMN (CD $_3$ OD, 300 MHz) δ 7,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,82–6,87 (m, 1H), 3,99–4,05 (m, 1H), 3,71–3,80 (m, 1H), 3,15–3,25 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,38–2,43 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,90–2,03 (m, 1H) ppm.

Etapa H. Se preparó el compuesto del título (140 mg; 45%) a partir de *trans*-(4a,9b)-2,5-dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (250 mg; 0,77 mmol) y NBS (164 mg; 0,92 mmol) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 18, Etapa D. ^1H -RMN (CD $_3$ OD, 300 MHz) δ 7,32 (s.a., 1H), 7,19 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,13 (c, 4H, J = 8,4 Hz), 4,27–4,19 (m, 1H), 3,80–3,75 (m, 1H), 3,40–3,20 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,47–2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20–2,02 (m, 1H) ppm. EM (Cl, NH $_3$) 404 (M+H).

Ejemplo 8

***cis*-(4a,9b)-8-Bromo-2,5-dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

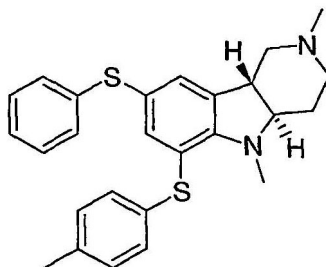


Se combinaron *trans*-(4a,9b)-8-bromo-2,5-dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (Ejemplo 28, 77 mg; 0,19 mmol) y NaOMe (5 mg; 0,10 mmol) con MeOH (0,5 ml) y DMF (0,5 ml). Entonces se calentó la mezcla a 100°C y se permitió la destilación de MeOH. Luego, se añadió CuI (3,6 mg; 0,019 mmol) en una porción. Se mantuvo la reacción a 100°C durante 2 h. Se dejó enfriar hasta la T.A. Se añadió agua

con hielo (10 ml) y se retiró el sólido mediante filtración. Se extrajo el filtrado con cloroformo (3 x 25 ml). Se combinaron los extractos, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃, luego MeOH al 3%/CHCl₃) para dar el compuesto del título (25 mg; 32%) en forma de semisólido. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,26 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07–7,04 (m, 2H), 6,99–6,96 (m, 2H), 3,33–3,19 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,67–2,60 (m, 1H), 2,44–2,37 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), +2,23–2,19 (m, 1H), 2,17–1,86 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 9

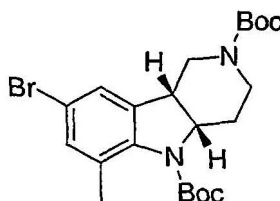
***trans*-(4a,9b)-2,5-Dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-8-fenilsulfanil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



A una solución en Et₂O (0,5 ml) de *trans*-(4a,9b)-8-bromo-2,5-dimetil-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (Ejemplo 10, 100 mg; 0,25 mmol) y TMEDA (58 mg; 0,50 mmol) enfriada en un baño de hielo seco y acetona, se añadió *t*-BuLi en gotas (solución de pentano 1,7M, 0,29 ml; 0,49 mmol). Se mantuvo la solución resultante a -78°C durante 15 min, tras lo que se añadió una solución en Et₂O (0,5 ml) de S-fenilbenzosulfonato (124 mg; 0,49 mmol) en gotas durante 2 min. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la reacción hasta la T.A. durante 20 min. Luego se dejó agitar la reacción a T.A. durante otros 20 min más, antes de verterla sobre solución ac. de H₂SO₄ 1M enfriada con hielo (5 ml). Se extrajo la mezcla con CHCl₃ (3 x 10 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de gases (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (35 mg; 28%) en forma de un aceite de color marrón claro. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,32 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,24–7,01 (m, 10H), 3,37 (dd, 1H, J = 10,3; 3,0 Hz), 3,09 (s, 3H), 2,83 (t, 1H, J = 11,0 Hz), 2,60–2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20–2,01 (m, 2H), 1,89–1,77 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 10

***cis*-(4a,9b)-8-Bromo-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(terc-butilo)**



Etapla A. Se suspendieron cloruro de hidrógeno de o-tolilfenilhidrazina (25 g; 158,6 mmol) y cloruro de hidrógeno monohidratado de 4-piperidona (24,4 g; 158,6 mmol) en EtOH (310 ml). Luego se añadió HCl acuoso concentrado (26 g; 317 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 h y luego se enfrió la reacción hasta la T.A. Se filtró el precipitado y se lavó con EtOH frío. Se secó al aire el sólido blanco durante 18 h. Se aisló clorhidrato de 6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (36,6 g; 141,2 mmol, 89%) y un polvo blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ7,22–7,25 (1H, m), 6,89–6,96 (2H, m), 4,40 (2H, m), 3,60 (2H, t, 6,2 Hz), 3,16 (2H, t, 6,2 Hz), 2,45 (3H, s) ppm.

Etapla B. Se suspendió clorhidrato de 6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (36,6 g; 141,2 mmol) en TFA (200 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió lentamente Et₃SiH (32,86 g; 282,6 mmol). Se agitó la reacción a T.A. durante 18 h. Se añadió hexano (2 x 300 ml), se separó la capa de ácido, luego se basificó con NaOH al 50% hasta un pH 14. Se extrajo la reacción con CHCl₃ (3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar *cis*-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol en forma de sólido amorfo de color marrón claro (20,7 g; 110,1 mmol; 78%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ6,90 (1H, d, 7,3 Hz), 6,82 (1H, d, 7,4 Hz), 6,62 (1H, t, 7,3 Hz), 3,77–3,82 (1H, m), 2,65–3,08 (5H, m), 2,13 (3H, s), 1,72–1,92 (2H, m) ppm.

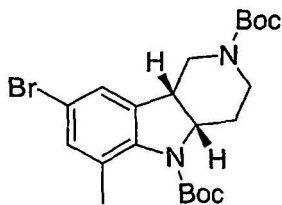
Etapla C. Se calentaron *cis*-(4a,9b)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (20,7 g; 110,1 mmol) y BOC₂O (96,25 g; 440,4 mmol) a 110°C durante 3 h. Se enfrió hasta la T.A. y se detuvo con agua (20 ml). Se añadió

salmuera (200 ml) y EtOAc (200 ml); y se agitó durante 10 min. Se separaron las capas y se volvió a extraer la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se aislaron 43 g de un sólido amorfo de color marrón. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20–40%/hexano). Se aisló *cis*-(4a,9b)-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) (42 g; 108,2 mmol, 98%) en forma de un aceite viscoso transparente. ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ6,9–7,1 (3H, m), 4,5–4,7 (2H, m), 4,1–4,3 (1H, m), 3,55–3,65 (1H, m), 3,30–3,50 (2H, m), 2,8–3,0 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,30 (9H, s) ppm.

Etapla D. Se disolvió *cis*-(4a,9b)-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) (1,73 g; 4,46 mmol) en THF (8 ml) y se luego se enfrió la solución hasta 0°C. Se añadió NBS (0,874 g; 4,90 mmol) en forma de una solución en DMF (8 ml). Se dejó calentar la reacción hasta la T.A. y se agitó durante 1 h. Se añadieron salmuera (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se agitó durante 10 min y se separaron las capas. Se volvió a extraer la capa acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se aislaron 1,88 g de un aceite viscoso de color naranja. Se purificó este residuo crudo mediante cromatografía en columna (acetona al 10–30%/hexano). Se aisló *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) (1,12 g; 2,41 mmol, 54%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO d₆, 400 MHz) δ7,52 (1H, d, 7,5 Hz), 7,29–7,36 (2H, m), 4,55 (1H, ddd, 5,2 Hz, 6,4 Hz, 9,7 Hz), 3,66 (1H, dd, 3,7 Hz, 14,2 Hz), 3,64–3,66 (1H, m), 3,46 (1H, dd, 4,1 Hz, 13,9 Hz), 3,30–3,36 (1H, m), 2,00–3,09 (2H, m), 2,07–2,15 (1H, m), 1,65–1,76 (1H, m) ppm.

Ejemplo 11

(4aS,9bR)-8-Bromo-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo)

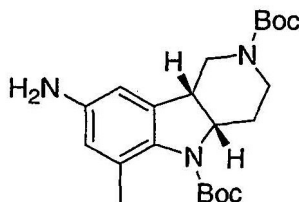


Etapla A. Se obtuvo (4aS,9bR)-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) a partir de *cis*-(4a,9b)-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) (Ejemplo 32, Etapa C) usando una CLAR preparativa sobre una columna ChiralPak® AD (IPA al 1% en hexano).

Etapla B. Se sometió a bromación (4aS,9bR)-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) (20,2 g; 51,99 mmol) según el procedimiento del Ejemplo 13, Etapa D, para dar el compuesto del título (21,3 g; 45,7 mmol, 88%) en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido. ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) idéntico al Ejemplo 13.

Ejemplo 12

(4aS,9bR)-8-Amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo)

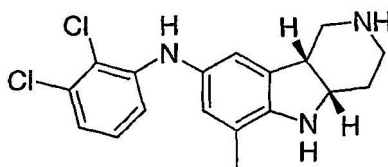


Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 18 h una solución de (4aS,9bR)-8-bromo-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di(*tert*-butilo) (Ejemplo 14) (9,35 g; 20,0 mmol), benzofenonaimina (4,35 g; 24,0 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (BINAP) (934 mg; 1,5 mmol), Pd₂dba₃ (1,04 g; 1,0 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (2,7 g; 28,0 mmol) en tolueno desgasificado (325 ml). Se enfrió la solución y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y se eluyó con EtOAc. Se retiraron las partículas volátiles bajo una presión reducida. Se elevó el residuo en metanol (200 ml) y luego se añadieron NaOAc (3,43 g; 41,76 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,2 g; 31,32 mmol), y se agitó la mezcla a T.A. durante 1 h. Se retiraron las partículas volátiles bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 20, 70%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,17 g; 12,8 mmol; 74%). EM (APCI): 404 (base, M+H).

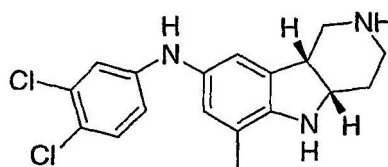
Procedimiento general para preparar aril-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina

Etapa A. Se calentó a 80°C durante 18 h una solución de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) (Ejemplo 18, 93,3 mg; 0,23 mmol), arilbromuro (0,23 mmol), BINAP (4,6 mg; 0,0069 mmol), Pd₂dba₃ (2,4 mg; 0,0023 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (44,5 mg; 0,46 mmol) en tolueno desgasificado (2 ml). Se enfrió la solución y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, y se eluyó con EtOAc. Se retiraron los disolventes bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10, 20, 30%/hexano) para proporcionar (4aS,9bR)-8-anilino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo).

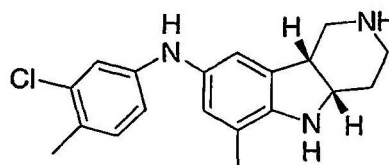
Etapa B. Se agitó a T.A. durante 1 h una solución de (4aS,9bR)-8-anilino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) en TFA al 20%/CH₂Cl₂ (1 ml). Se basificó la mezcla de reacción con NH₄OH hasta un pH 12, y luego se extrajo con CHCl₃ (3 x 3 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 13**(2,3-Diclorofenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

Se preparó el compuesto del título (40 mg; 50%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 1-bromo-2,3-diclorobenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ6,95 (1H, t, 8,1 Hz), 6,75–6,80 (4H, m), 6,02 (1H, s), 3,90–3,96 (1H, m), 3,53 (1H, s.a. 2,74–3,11 (5H, m), 2,15 (3H, s), 1,65–1,87 (3H, m) ppm. EM (APCI): 348 (base, M+H).

Ejemplo 14**(3,4-Diclorofenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

Se preparó el compuesto del título (27 mg; 34%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 4-bromo-1,2-diclorobenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,17 (1H, d, 8,8 Hz), 6,85 (1H, d, 2,6Hz), 6,70–6,76 (2H, m), 6,61 (1H, dd, 8,8 Hz, 1,8 Hz), 5,44 (1H, s), 3,90–3,95 (1H, m), 3,53 (1H, s.a.), 2,73–3,09 (5H, m), 2,14 (3H, s), 1,67–1,98 (3H, m) ppm. EM (APCI): 348 (base, M+H).

Ejemplo 15**(3-Cloro-4-metilfenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

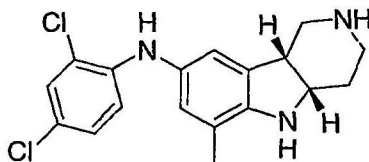
Se preparó el compuesto del título (30 mg; 40%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,01 (1H, d, 8,1 Hz), 6,83 (1H, d, 2,2 Hz), 6,75 (1H, s), 6,69 (1H, s),

6,64 (1H, dd, 8,4 Hz, 2,2 Hz), 5,34 (1H, s), 3,88–3,94 (1H, m), 3,53 (1H, s.a. 2,73–3,12 (5H, m), 2,26 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,65–1,89 (3H, m) ppm. EM (APCI): 328 (base, M+H).

Ejemplo 16

(2,4-Diclorofenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina

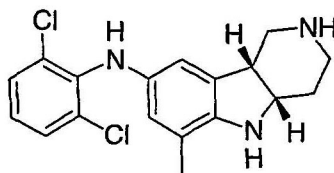
5



10 Se preparó el compuesto del título (40 mg; 50%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 1-bromo-2,4-diclorobenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,27 (1H, d, 2,6 Hz), 6,99 (1H, dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz), 6,81 (2H, d, 8,8Hz), 6,75 (1H, s), 5,85 (1H, s), 3,90–3,95 (1H, m), 3,53 (1H, s.a.), 2,73–3,12 (5H, m), 2,14 (3H, s), 1,64–1,88 (3H, m) ppm. EM (APCI): 348 (base, M+H).

Ejemplo 17

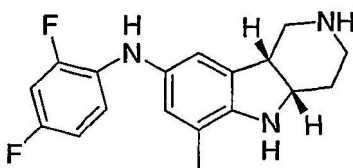
15 **(2,6-Diclorofenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**



20 Se preparó el compuesto del título (15 mg; 19%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 2-bromo-1,3-diclorobenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,31 (2H, d, 8,0 Hz), 6,90–6,96 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, s), 5,76 (1H, s), 3,85–3,89 (1H, m), 3,53 (1H, s.a.), 2,72–3,06 (5H, m), 2,11 (3H, s), 1,65–1,91 (3H, m) ppm. EM (APCI): 348 (base, M+H).

Ejemplo 18

25 **(2,4-Difluorofenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

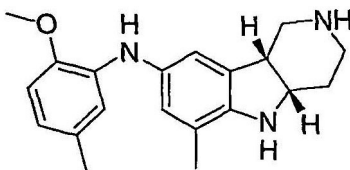


30

Se preparó el compuesto del título (11 mg; 15%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 1-bromo-2,4-diclorobenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,78–6,97 (3H, m), 6,77 (1H, s), 6,70 (1H, s), 5,37 (1H, s), 3,90–3,93 (1H, m), 3,53 (1H, s.a.), 2,75–3,10 (5H, m), 2,14 (3H, s), 1,68–1,88 (3H, m) ppm. EM (APCI): 316 (base, M+H).

Ejemplo 19

35 **(2-Metoxi-5-metilfenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina**

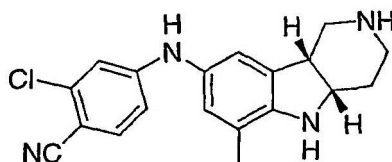


40

Se preparó el compuesto del título (29 mg; 39%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ6,71–6,84 (4H, m), 6,54 (1H, d, 0,7 Hz), 5,85 (1H, s), 3,91–3,96 (1H, m), 3,85 (1H, s), 3,53 (1H, s.a.), 2,80–3,17 (5H, m), 2,20 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,70–1,95 (2H, m) ppm. EM (APCI): 324 (base, M+H).

Ejemplo 20

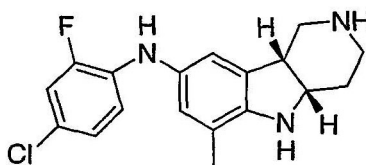
2-Cloro-4-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il-amino]-benzonitrilo



Se preparó el compuesto del título (50 mg; 64%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 4-bromo-2-cloro-benzonitrilo. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,48 (1H, d, 8,5 Hz), 6,58–6,76 (4H, m), 5,11 (1H, s), 3,93–3,97 (1H, m), 3,61 (1H, s.a.), 2,76–3,14 (5H, m), 3,61 (1H, s.a.), 2,14 (3H, s), 1,70–1,90 (2H, m) ppm. EM (APCI): 339 (base, M+H).

Ejemplo 21

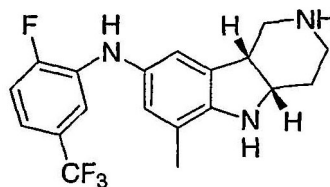
(4-Cloro-2-fluorofenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Se preparó el compuesto del título (26 mg; 34%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,01–7,05 (1H, m), 6,84–6,92 (2H, m), 6,73–6,79 (2H, m), 5,53 (1H, s), 3,89–3,93 (1H, m), 3,53 (1H, s.a.), 2,75–3,11 (5H, m), 2,14 (3H, s), 1,68–1,89 (3H, m) ppm. EM (APCI): 332 (base, M+H).

Ejemplo 22

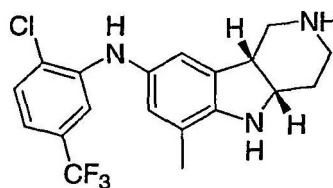
(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Se preparó el compuesto del título (37 mg; 44%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 2-bromo-1-fluoro-4-trifluorometilbenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,04–7,15 (2H, m), 6,89–6,94 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,77 (1H, s), 5,72 (1H, s), 3,92–3,97 (1H, m), 3,59 (1H, s.a.), 2,75–3,12 (5H, m), 2,16 (3H, s), 1,66–1,87 (3H, m) ppm. EM (APCI): 366 (base, M+H).

Ejemplo 23

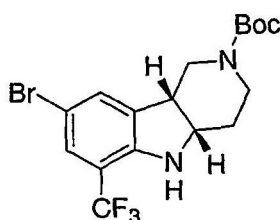
(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-[(4aS,9bR)-6-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



5 Se preparó el compuesto del título (37 mg; 42%) mediante el procedimiento general a partir de (4aS,9bR)-8-amino-6-metil-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di(*terc*-butilo) y 2-bromo-1-cloro-4-trifluorometilbenceno. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ7,35–7,38 (1H, m), 7,06 (1H, d, 1,9 Hz), 6,86–6,90 (1H, m), 6,74–6,83 (2H, m), 6,04 (1H, s), 3,95–3,97 (1H, m), 3,59 (1H, s.a.), 2,76–3,14 (5H, m), 2,16 (3H, s), 1,72–1,95 (3H, m) ppm. EM (APCI): 382 (base, M+H).

10 **Ejemplo 24**

***terc*-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico**



15

Etapas A. A una solución de (2-trifluorometil-fenil)-hidrazina (12,0 g; 68,13 mmol) y 4-piperidona monohidratada (10,46 g; 68,09 mmol) en alcohol isopropílico, se burbujeó HCl (g) durante 15 minutos a T.A. Se introdujo la reacción en un recipiente a presión cerrado herméticamente y se calentó hasta 95°C durante 5 h, y luego se enfrió hasta la T.A. Se filtró la mezcla de reacción, y se lavó con alcohol isopropílico y se secó al vacío para proporcionar bis-clorhidrato de 6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol en forma de un sólido blanco (13,3 g; rendimiento del 63%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ3,203 (t, 2H, 12,4 Hz), 3,642 (t, 2H, 12,0 Hz), 4,472 (t, 2H, 2,6 Hz), 7,189 (t, 1H, 15,7 Hz), 7,435 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,709 (d, 1H, 8,0 Hz) ppm.

20

Etapas B. Se agitó una solución de bis-clorhidrato de 6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (13,2 g; 42,15 mmol) en ácido trifluoroacético durante 30 min a T.A. para disolver el material inicial. Se añadió trietil-silano (9,88 g; 84,94 mmol) para formar una mezcla bifásica. Se dejó agitar la reacción a T.A. durante 90 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Luego se neutralizó la reacción con una base y se extrajo con cloroformo. Se concentró la capa orgánica al vacío para producir *cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol en forma de sólido blanco (11,3 g). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,609–1,707 (m, 1H), 1,739 (s, 1H), 1,806–1,912 (m, 1H), 2,713–2,789 (m, 1H), 2,859–2,985 (m, 2H), 3,026–3,131 (m, 2H), 3,970 (dd, 1H, 5,1;10,3 Hz), 4,308 (s, 1H), 6,755 (t, 1H, 15,4 Hz), 7,190–7,243 (m, 2H) ppm.

25

Etapas C. A una solución de *cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol crudo (11,3 g; < 46,65 mmol) en 1,4-dioxano, se añadió NaOH 1M en agua (93,3 ml; 93,3 mmol) y se dejó agitar durante 5 min a T.A. A la mezcla de reacción, se añadió una solución en gotas de (Boc)₂O (12,2 g; 55,98 mmol) en 1,4-dioxano, y se dejó agitar durante 18 h a T.A. Luego se detuvo la mezcla de reacción con agua, se lavó con ácido y se extrajo con éter. Se concentró la capa orgánica al vacío, y se trituró con hexano y se filtró para obtener *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico en forma de sólido de color blanco roto (10,6 g; 30,96 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,457 (s, 9H), 1,525 (s, 1H), 1,760–1,820 (m, 1H), 1,840–2,020 (m, 1H), 2,280–2,400 (m, 2H), 2,410–2,580 (m, 2H), 2,720–2,840 (m, 1H), 4,080–4,180 (m, 1H), 6,740–6,800 (t, 1H, 18,0 Hz), 7,238 (s, 1H), 7,262 (s, 1H) ppm.

35

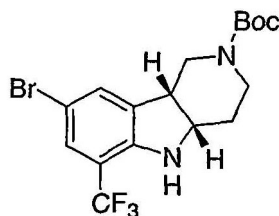
Etapas D. A *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (1,0 g; 2,92 mmol) en DMF a 0°C, se añadió una solución de NBS en gotas (520 mg; 2,92 mmol) en DMF, y se agitó durante 30 min a 0°C. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta la T.A. y se agitó durante 60 min. Se detuvo la mezcla de reacción con agua y se extrajo con éter. Se concentró la capa orgánica al vacío, y se trituró con hexano y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (902 mg; rendimiento del 73%). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,471 (s, 9H), 1,650–1,800 (m, 1H), 1,880–2,000 (m, 1H), 3,300–3,400 (m, 2H), 3,420–3,580 (m, 2H), 3,620–3,780 (m, 2H), 4,080–4,180 (m, 1H), 7,340 (s, 1H), 7,357 (s, 1H) ppm.

45

50

Ejemplo 25

***terc*-Butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico**



Etapla A. Se obtuvo *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico a partir de *terc*-butiléster de ácido de *cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 30, Etapa C) usando una CLAR preparativa sobre una columna ChiralPak® AD (IPA al 2% en hexano).

Etapla B. Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento de bromación ejemplificado por la Etapa D del Ejemplo 30, ^1H -RMN (DMSO d_6 , 400 MHz) idéntico al Ejemplo 30.

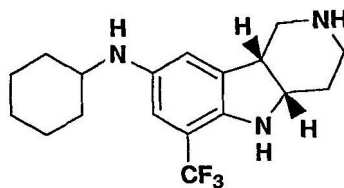
Procedimiento general para la preparación de alquil (o bencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina

Etapla A. A una solución de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (1,0 equivalente molar) en tolueno, se añadieron alquil(o bencil)aminas (3,0 equivalentes molares), NaOt-Bu (3,0 equivalentes molares), (O-*bi*Ph)P(*t*Bu) $_2$ (0,18 equivalentes molares) y Pd $_2$ (dba) $_3$ (0,06 equivalentes molares). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 16–20 h, luego se enfrió hasta la T.A. Después, se detuvo la mezcla de reacción con agua, se lavó con una base y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica al vacío y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice mediante la elución con hexano/acetato de etilo para dar *terc*-butiléster de ácido de *cis*-(4a,9b)-8-alquil(o bencil)amino-6-trifluorometil-1-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico.

Etapla B. Se agitó una solución de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-alquil(o bencil)amino-6-trifluorometil-1-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico en ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano durante 1–2 h a T.A. Luego se concentró la mezcla de reacción al vacío, y después se neutralizó la reacción con una base y se extrajo con cloroformo. Se concentró la capa orgánica al vacío para dar el compuesto del título (rendimiento total del 12–68%).

Ejemplo 26

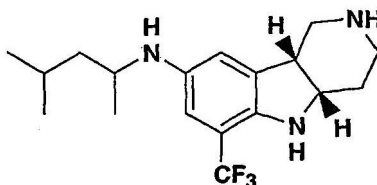
Ciclohexil-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (15 mg; 44%) a partir de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y ciclohexilamina (30 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 1,054–1,383 (m, 6H), 1,630–1,774 (m, 4H), 1,849–1,910 (m, 1H), 1,994–2,038 (m, 2H), 2,763–3,190 (m, 6H), 3,890–3,908 (m, 2H), 6,477 (s, 1H), 6,594 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 27

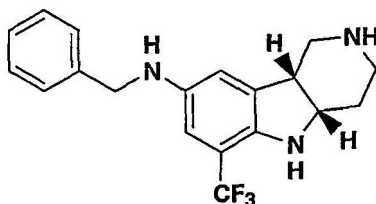
(1,3-Dimetil-butil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4 mg; 12%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 1,3-dimetil-butilamina (30 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ0,835–0,900 (m, 9H), 1,060 (d, 3H, 6,2 Hz), 1,153–1,184 (m, 4H), 1,480–1,850 (m, 1H), 2,780–3,190 (m, 4H), 3,280–3,480 (m, 1H), 3,820–3,980 (m, 2H), 6,413 (s, 1H), 6,514 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 28

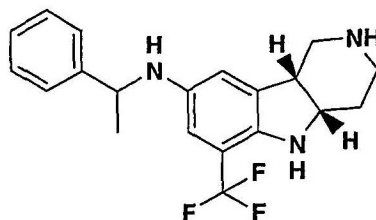
Bencil-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (24 mg; 68%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y bencilamina (32 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,697–1,708 (m, 1H), 1,855–1,900 (m, 1H), 2,192 (s, 2H), 2,772–2,819 (m, 1H), 2,896–3,108 (m, 4H), 3,911–3,963 (m, 2H), 4,276 (s, 2H), 6,559 (s, 1H), 6,661 (s, 1H), 7,300–7,384 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 29

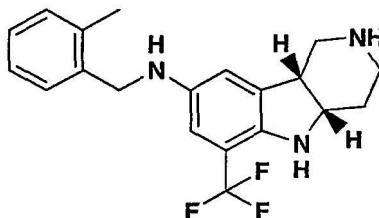
(1-Fenil-etil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (8 mg; 22%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 1,3-fenil-etilamina (36 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,253 (s, 1H), 1,481–1,508 (m, 3H), 1,618 (d, 1H, 6,9 Hz), 1,807–1,899 (m, 4H), 2,748–2,838 (m, 1H), 2,928–3,034 (m, 3H), 3,80–3,92 (m, 2H), 6,404 (d, 1H, 14,0 Hz), 6,512 (d, 1H, 9,5 Hz), 7,287–7,393 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 30

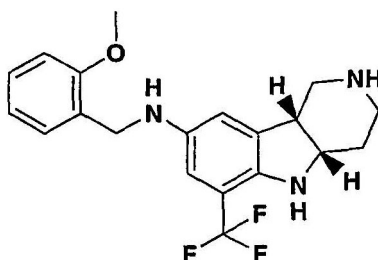
(2-Metil-bencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg; 55%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 2-metil-bencilamina (36 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,717–1,779 (m, 1H), 1,935–2,015 (m, 1H), 2,377 (s, 3H), 2,476–2,680 (m, 2H), 2,827–2,922 (m, 2H), 2,999–3,194 (m, 3H), 3,918–3,967 (m, 2H), 4,199 (s, 2H), 6,548 (s, 1H), 6,632 (s, 1H), 7,137–7,244 (m, 3H), 7,292–7,317 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 31

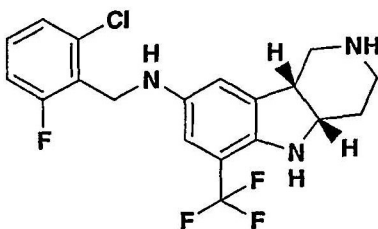
(2-Metoxibencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg; 53%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 2-metoxi-bencilamina (41 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,708–1,719 (m, 1H), 1,911–1,927 (m, 1H), 2,400–2,600 (m, 2H), 2,808–2,903 (m, 2H), 2,960–3,122 (m, 3H), 3,864 (s, 3H), 3,879–3,933 (m, 2H), 4,255 (s, 2H), 6,579 (s, 1H), 6,657 (s, 1H), 6,879–6,941 (m, 3H), 7,278–7,290 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 32

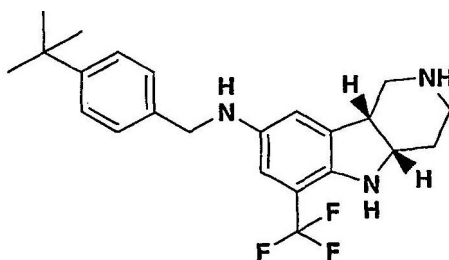
(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-anilina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido naranja (13 mg; 34%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 2-cloro-6-fluoro-bencilamina (48 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,796–1,808 (m, 1H), 2,015–2,028 (m, 1H), 2,220–2,500 (m, 5H), 2,828–3,215 (m, 4H), 4,010 (d, 1H, 1,8 Hz), 4,445 (s, 1H), 6,679 (s, 1H), 6,758 (s, 1H), 6,974–7,180 (m, 1H), 7,190–7,233 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 33

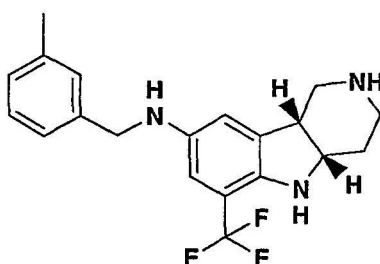
(4-*tert*-Butil-bencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido naranja (16 mg; 39%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 4-*tert*-butil-bencilamina (49 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 1,342 (s, 9H), 1,720–1,820 (m, 1H), 1,950–2,050 (m, 1H), 2,550–2,650 (m, 2H), 2,820–2,980 (m, 2H), 3,020–3,250 (m, 3H), 3,880–4,000 (m, 2H), 4,229 (s, 2H), 6,576 (s, 1H), 6,660 (s, 1H), 7,357 (dd, 4H, 8,5; 26,0 Hz) ppm.

Ejemplo 34

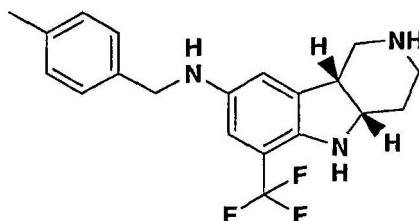
(3-Metilbencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (14 mg; 38%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 3-metil-bencilamina (36 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,695–1,756 (m, 1H), 1,921–1,966 (m, 1H), 2,354 (s, 3H), 2,382–2,441 (m, 2H), 2,829–2,885 (m, 2H), 2,979–3,157 (m, 3H), 3,908–3,955 (m, 2H), 4,207 (s, 2H), 6,551 (s, 1H), 6,642 (s, 1H), 7,086–7,239 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 35

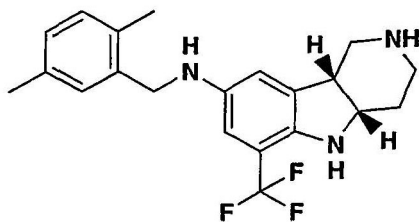
(4-Metilbencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (16 mg; 45%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 4-metil-bencilamina (36 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,698–1,759 (m, 1H), 1,925–1,972 (m, 1H), 2,366 (s, 3H), 2,400–2,464 (m, 2H), 2,831–2,903 (m, 2H), 2,988–3,163 (m, 3H), 3,920–3,967 (m, 2H), 4,223 (s, 2H), 6,563 (s, 1H), 6,654 (s, 1H), 7,161–7,188 (d, 2H, 8,0 Hz), 7,225 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 36

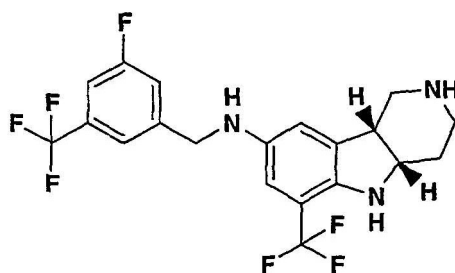
(2,5-Dimetilbencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (17 mg; 46%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 2,5-dimetil-bencilamina (41 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,943–2,004 (m, 1H), 2,165–2,253 (m, 2H), 2,323 (s, 3H), 2,228 (s, 3H), 2,780 (dd, 1H, 10,2; 12,8 Hz), 3,155–3,360 (m, 4H), 3,990–4,033 (m, 3H), 4,162 (s, 2H), 6,595 (s, 1H), 6,650 (s, 1H), 7,034–7,175 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 37

(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-[*cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (25 mg; 58%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (42 mg; 0,10 mmol) y 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina (58 mg; 0,30 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,667–1,762 (m, 1H), 1,872–1,964 (m, 1H), 2,359–2,447 (m, 2H), 2,793–2,918 (m, 2H), 2,968–3,155 (m, 3H), 3,925–4,002 (m, 2H), 4,356 (s, 2H), 6,492 (s, 1H), 6,633 (s, 1H), 7,238–7,319 (m, 2H), 7,453 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 38

tert-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico



Etapla A. A una solución de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 30, Etapa C, 1,03 g; 3,0 mmol; 1,0 equivalente molar) en DMF (15 ml), se añadió NaH (0,24 g; 10 mmol; 3,3 equivalentes molares). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 10 min, antes de añadir MeI (2 ml; 31 mmol; 10 equivalentes molares) en gotas. Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 0,5 h, se detuvo con agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Se secó la solución orgánica (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/hexano (gradiente) para dar *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco (0,71 g; 66%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,41 (s, 9H), 1,78–2,12 (m, 2H), 2,94–3,00 (m, 3H), 3,22–3,58 (m, 4H), 3,60–3,82 (m, 2H), 6,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

Etapla B. A una solución de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (0,39 g, 1,1 mmol; 1,0 equivalente molar) en DMF (4 ml), se añadió NBS (0,20 g; 1,1 mmol; 1,0 equivalentes molar) en gotas a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min y a T.A. durante 30 min, se detuvo con agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Se secó la solución de éter (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/hexano (gradiente) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,40 g; 84%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,42 (s, 9H), 1,70–2,12 (m, 2H), 2,90–2,98 (m, 3H), 3,15–3,80 (m, 6H), 7,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 39

tert-Butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico



Se sometió a una metilación y una bromación *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 31, Etapa A) según el procedimiento del Ejemplo 44, Etapas A

y B, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. ^1H -RMN (DMSO d_6 , 400 MHz) idéntico al Ejemplo 86.

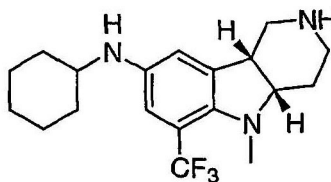
Procedimiento general para la preparación de alquil(o bencil)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido

Etapa A. Se desgasificó una solución de *tert*-butiléster de ácido 8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44 ó 45; 1,0 equivalente molar), alquil(o bencil)amina (2,0 equivalentes molares), NaOt-Bu (3,0 equivalentes molares) en tolueno a 50°C bajo Ar durante 10 min, y luego se volvió a enfriar hasta la T.A. Se desgasificó una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 equivalentes molares) y (o-biPh)P(*t*-Bu) $_2$ (0,15 equivalentes molares) en tolueno a T.A. bajo Ar durante 10 min, y se añadió a la mezcla de reacción. Luego se desgasificó la mezcla de reacción a 50°C bajo Ar durante 10 min, se calentó a 80°C durante 16 h, se enfrió hasta la T.A. y se detuvo con agua. Se añadió hexano y se cargó la capa orgánica directamente sobre una columna de gel de sílice. El gradiente de elución con EtOAc/hexano dio *tert*-butiléster de ácido 8-alquil(o bencil)amino-5-metil-6-trifluorometil-1-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico.

Etapa B. A una solución de *tert*-butiléster de ácido 8-alquil(o bencil)amino-5-metil-6-trifluorometil-1-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (~0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml), se añadió TFA (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 2 h, se concentró al vacío, se basificó con NH_4OH (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secó la solución orgánica (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar los productos en rendimientos totales del 35–75%.

Ejemplo 40

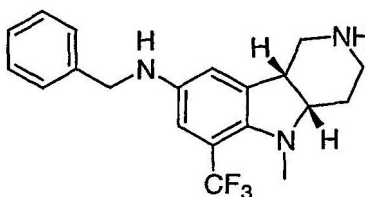
Ciclohexil-[*cis*-(4a,9b)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (19 mg; 55%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 44 mg; 0,10 mmol) y ciclohexilamina (20 mg; 0,20 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 0,95–1,40 (m, 5H), 1,42–1,75 (m, 3H), 1,75–2,03 (m, 4H), 2,43 (dd, J = 12,8; 9,5 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,82–2,95 (m, 2H), 2,95–3,20 (m, 3H), 3,20–3,30 (m, 1H), 3,30–4,20 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 41

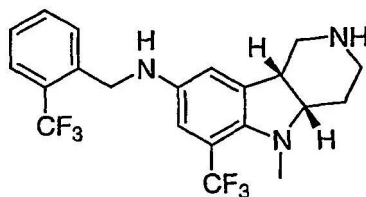
Bencil-[*cis*-(4a,9b)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (23 mg; 64%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44; 44 mg; 0,10 mmol) y bencilamina (21 mg; 0,20 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,87–2,03 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 9,5; 12,8 Hz, 1H), 2,75–2,88 (m, 3H), 2,88–3,10 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 6,2; 12,8 Hz, 1H), 3,23 (td, J = 6,2; 9,2 Hz, 1H), 3,32–3,42 (m, 1H), 3,75–3,85 (s.a., 3H), 4,27 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20–7,42 (m, 5H).

Ejemplo 42

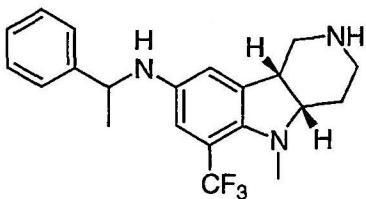
[*cis*-(4a,9b)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-(2-trifluorometilbencil)-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (33 mg; 75%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44; 44 mg; 0,10 mmol) y 2-trifluorometil-bencilamina (35 mg; 0,20 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,78–2,00 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 9,5; 12,8$ Hz, 1H), 2,75–2,95 (m, 4H), 3,02 (dd, $J = 6,2; 12,8$ Hz, 1H), 3,08–3,30 (m, 3H), 3,37 (td, $J = 4,4; 8,6$ Hz, 1H), 3,85–4,05 (s.a., 1H), 4,49 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) –55,14, –60,45,

Ejemplo 43

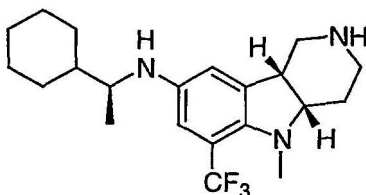
[*cis*-(4a,9b)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-(1-feniletil)-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (26 mg; 70%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44; 44 mg; 0,10 mmol) y α -metilbencilamina (24 mg; 0,20 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,51 (dd, $J = 1,8; 6,6$ Hz, 3H), 1,75–1,92 (m, 2H), 2,20–2,55 (s.a., 2H), 2,55–2,66 (m, 1H), 2,72–3,12 (m, 6H), 3,23–3,40 (m, 1H), 3,60–4,10 (s.a., 1H), 4,41 (c, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,2; 5,5$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 2,6; 8,4$ Hz, 1H), 7,18–7,42 (m, 5H).

Ejemplo 44

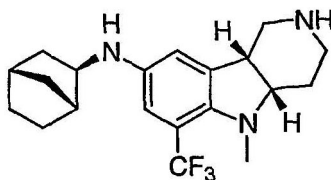
[(*S*)-1-Ciclohexil-etil]-[*cis*-(4a,9b)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (16 mg; 42%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44; 44 mg; 0,10 mmol) y (*S*)-ciclohexil-etilamina (25 mg; 0,20 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 0,95–1,49 (m, 10H), 1,55–1,95 (m, 7H), 2,00–2,42 (s.a., 2H), 2,60–2,78 (m, 1H), 2,78–2,95 (m, 4H), 3,02 (dd, $J = 6,2; 12,8$ Hz, 1H), 3,08–3,30 (m, 2H), 3,30–4,20 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 45

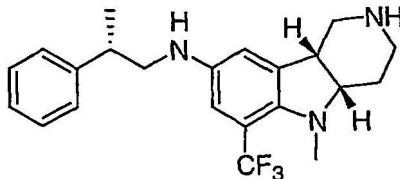
(*exo*-Biciclo[2,2,1]hept-2-il)-[*cis*-(4a,9b)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (23 mg; 64%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 44 mg; 0,10 mmol) y *exo*-2-aminonoborano (22 mg; 0,20 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 0,95–1,25 (m, 4H), 1,25–1,55 (m, 3H), 1,72 (dd, J = 7,7; 12,4 Hz, 1H), 1,78–1,88 (m, 2H), 2,08–2,22 (m, 2H), 2,50–2,65 (m, 1H), 2,74 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,78–2,95 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 6,2; 12,8 Hz, 1H), 3,05–3,35 (m, 5H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 46

[*cis*-(4a,9b)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-((*S*)-2-fenil-propil)-amina



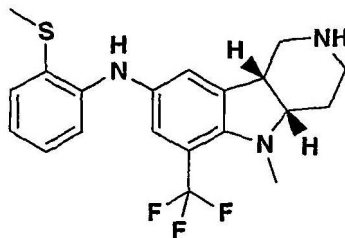
Mediante el procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13 mg; 34%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 44 mg; 0,10 mmol) y (*S*)-2-fenil-propanilamina (27 mg; 0,20 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,98–2,18 (m, 1H), 2,40–2,55 (m, 1H), 2,73 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,80–3,43 (m, 11H), 6,45 (s, 1H), 6,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00–7,32 (m, 5H).

Procedimiento general para preparar aril-[(4a*S*,9b*R*)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina

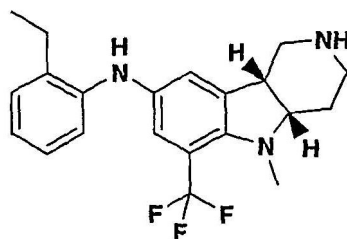
A una solución de *tert*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45; 1,0 equivalente molar) en tolueno, se añadieron anilinas sustituidas (3,0 equivalentes molares), NaOt-Bu (3,0 equivalentes molares), BINAP (0,18 equivalentes molares) y Pd₂(dba)₃ (0,06 equivalentes molares). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 16–20 h, luego se enfrió hasta la T.A. Después se detuvo la mezcla de reacción con agua, se lavó con una base y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica al vacío y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice mediante la elución con hexano/acetato de etilo para dar *tert*-butiléster de ácido de 8-arilamino-5-metil-6-trifluorometil-1,2,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico. Se agitó una solución de *tert*-butiléster de ácido 8-arilamino-5-metil-6-trifluorometil-1,2,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico en ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano durante 1–2 h a T.A. Luego se concentró la mezcla de reacción al vacío, y después se neutralizó la reacción con una base y se extrajo con cloroformo. Se concentró la capa orgánica al vacío para dar aril-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina (rendimiento del 12–68%).

Ejemplo 47

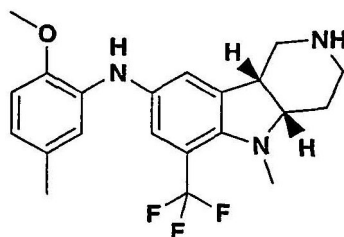
(2-Metiltio-fenil)-[(4a*S*,9b*R*)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il]-amina



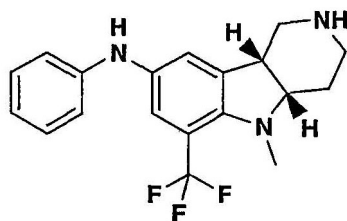
Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg; 54%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,10 mmol) y 2-metiltio-fenilamina (42 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 1,896–1,980 (m, 2H), 2,386 (s, 1H), 2,723–2,819 (m, 4H), 2,912–2,927 (m, 3H), 3,065–6,262 (m, 2H), 3,491–3,546 (m, 1H), 6,471 (s, 1H), 6,775 (dt, 1H, 1,1; 7,3 Hz), 6,908 (dd, 1H, 1,1; 8,4 Hz), 7,057 (d, 1H, 1,9 Hz), 7,121 (t, 1H, 6,7 Hz), 7,199 (d, 1H, 2,2 Hz), 7,429 (dd, 1H, 1,5; 7,7 Hz) ppm.

Ejemplo 48**(2-Etilfenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (16 mg; 43%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,10 mmol) y 2-etil-fenilamina (36 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,274 (t, 3H, 7,4 Hz), 1,883–1,933 (m, 2H), 2,374 (s, 2H), 2,598 (dd, 2H, 7,7; 15,1 Hz), 2,678–2,747 (m, 1H), 2,820–2,979 (m, 4H), 3,041 (dd, 1H, 5,9; 12,8 Hz), 3,177 (dd, 1H, 6,6; 14,3 Hz), 3,457–3,509 (m, 1H), 5,261 (s, 1H), 6,883 (dt, 1H, 1,1; 7,3 Hz), 6,950–6,968 (m, 2H), 7,052–7,121 (m, 2H), 7,179 (d, 1H, 7,7 Hz) ppm.

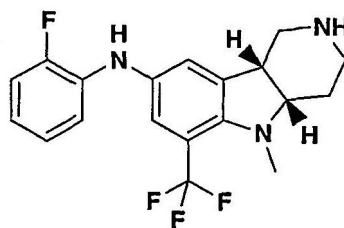
Ejemplo 49**(2-Metoxil-5-metilfenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25 mg; 64%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,10 mmol) y 2-metoxi-5-metil-fenilamina (41 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,879–1,938 (m, 2H), 2,221 (s, 3H), 2,507 (s, 2H), 2,670–2,741 (m, 1H), 2,829–2,963 (m, 4H), 3,032 (dd, 1H, 5,9; 12,9 Hz), 3,197 (dd, 1H, 6,6; 14,3 Hz), 3,474–3,527 (m, 1H), 5,889 (s, 1H), 6,580 (dd, 1H, 1,1; 8,1 Hz), 6,731–6,779 (m, 2H), 7,059 (d, 1H, 1,8 Hz), 7,184 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

Ejemplo 50**[(4aS,9bR)-5-Metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-fenilamina**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25 mg; 90%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y fenilamina (22 mg; 0,24 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,945–2,068 (m, 2H), 2,693 (dd, 1H, 9,2; 12,9 Hz), 2,915 (d, 2H, 2,2 Hz), 2,950–3,022 (m, 2H), 3,135 (dd, 1H, 6,3; 12,9 Hz), 3,281–3,354 (m, 1H), 3,471–3,572 (m, 3H), 5,539 (s, 1H), 6,852–6,987 (m, 3H), 7,043 (d, 1H, 1,8 Hz), 7,172 (d, 1H, 2,2 Hz), 7,218–7,271 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 51**(2-Fluorofenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



5

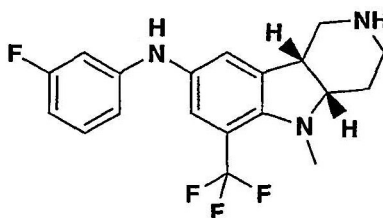
Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (29 mg; 99%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 2-fluoro-fenilamina (27 mg; 0,24 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,006–2,049 (m, 2H), 2,712 (dd, 1H, 9,2; 12,9 Hz), 2,927 (t, 2H, 2,2 Hz), 2,984–3,027 (m, 2H), 3,141 (dd, 1H, 5,8; 12,8 Hz), 3,306–3,337 (m, 1H), 3,499–3,630 (m, 3H), 5,646 (d, 1H, 2,5 Hz), 6,764–6,821 (m, 1H), 6,986–7,101 (m, 4H), 7,211 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

10

Ejemplo 52

(3-Fluorofenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina

15



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (27 mg; 92%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 3-fluoro-fenilamina (27 mg; 0,24 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,967–2,085 (m, 2H), 2,713 (dd, 1H, 9,1; 12,8 Hz), 2,922–2,935 (m, 2H), 2,974–3,032 (m, 2H), 3,152 (dd, 1H, 6,2; 13,2 Hz), 3,305–3,378 (m, 3H), 3,487–3,558 (m, 1H), 5,611 (s, 1H), 6,493–6,617 (m, 3H), 7,055 (d, 1H, 1,8 Hz), 7,117–7,191 (m, 2H) ppm.

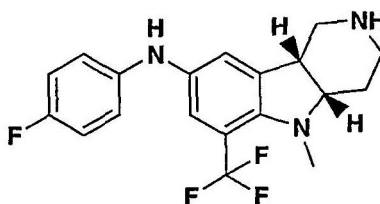
20

25

Ejemplo 53

(4-Fluorofenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina

30



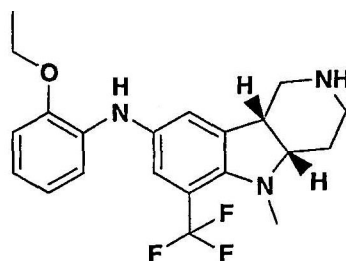
Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25 mg; 86%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 4-fluoro-fenilamina (27 mg; 0,24 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,874–1,961 (m, 2H), 2,659–2,995 (m, 7H), 3,056 (dd, 1H, 5,9; 12,5 Hz), 3,207 (dd, 1H, 6,2; 14,6 Hz), 3,452–3,504 (m, 1H), 5,386 (s, 1H), 6,801–6,868 (m, 2H), 6,884–6,964 (m, 3H), 7,065 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

35

Ejemplo 54

(2-Etoxifenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina

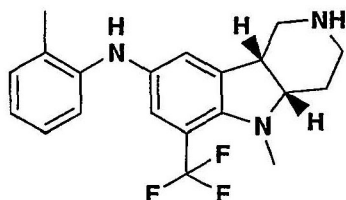
40



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 mg; 96%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 2-etoxi-fenilamina (33 mg; 0,24 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,460 (t, 3H, 7,0 Hz), 1,891–1,943 (m, 2H), 2,679–2,954 (m, 7H), 3,064 (dd, 1H, 6,3; 12,9 Hz), 3,199–3,226 (m, 1H), 3,483–3,505 (m, 1H), 4,106 (dd, 2H, 6,9; 13,9 Hz), 5,970 (s, 1H), 6,757–6,861 (m, 3H), 6,963 (dd, 1H, 1,8; 8,1 Hz), 7,084 (d, 1H, 2,2 Hz), 7,209 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

Ejemplo 55

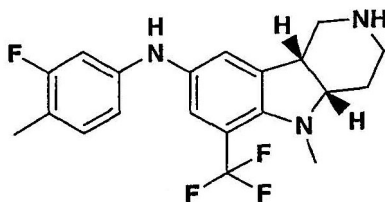
[(4aS,9bR)-5-Metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-o-tolil-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (16 mg; 57%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y *o*-tolilamina (26 mg; 0,24 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,115–2,162 (m, 2H), 2,255 (s, 3H), 2,664 (dd, 1H, 9,9; 12,8 Hz), 2,908 (d, 3H, 1,9 Hz), 3,068–3,223 (m, 3H), 3,361–3,505 (m, 2H), 5,255 (s, 1H), 6,840–6,931 (m, 1H), 6,964–6,986 (m, 2H), 7,055–7,217 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 56

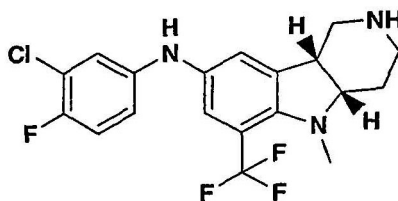
(3-Fluoro-4-metilfenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg; 69%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 3-fluoro-4-metil-fenilamina (30 mg; 0,24 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,886–2,032 (m, 2H), 2,196 (d, 3H, 1,5 Hz), 2,682–3,017 (m, 7H), 3,089 (dd, 1H, 6,2; 12,8 Hz), 3,249 (dd, 1H, 6,2; 14,6 Hz), 3,489–3,543 (m, 1H), 5,480 (s, 1H), 6,525–6,567 (m, 2H), 6,962–7,039 (m, 2H), 7,315 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

Ejemplo 57

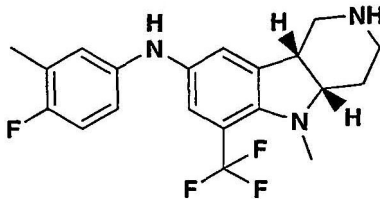
(3-Cloro-4-fluorofenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 mg; 63%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 3-cloro-4-fluoro-fenilamina (35 mg; 0,24 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,978–1,990 (m, 2H), 2,184–2,221 (m, 3H), 2,663 (dd, 1H, 9,2; 12,4 Hz), 2,887 (d, 2H, 1,8 Hz), 2,952–2,995 (m, 1H), 3,093 (dd, 1H, 5,8; 12,8 Hz), 3,236–3,488 (m, 2H), 5,336 (s, 1H), 6,649–6,757 (m, 2H), 6,847–6,933 (m, 2H), 7,059 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

Ejemplo 58

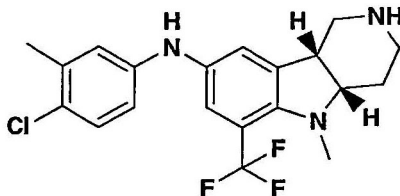
(4-Fluoro-3-metilfenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg; 67%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 4-fluoro-3-metil-fenilamina (30 mg; 0,24 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,845–1,990 (m, 2H), 2,399–3,605 (m, 4H), 2,717 (dd, 1H, 8,4; 12,8 Hz), 2,816–2,984 (m, 5H), 3,056 (dd, 1H, 5,9; 12,8 Hz), 3,176–3,247 (m, 1H), 3,492–3,546 (m, 1H), 5,394 (s, 1H), 6,647–6,699 (m, 1H), 6,822–6,914 (m, 1H), 6,951–7,008 (m, 2H), 7,088 (d, 1H, 2,2 Hz) ppm.

Ejemplo 59

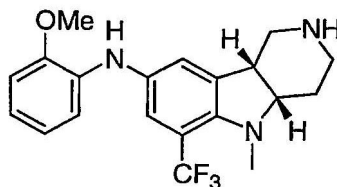
(4-Cloro-3-metilfenil)-[(4aS,9bR)-5-metil-6-triflorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il]-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (19 mg; 58%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 35 mg; 0,08 mmol) y 4-cloro-3-metil-fenilamina (34 mg; 0,24 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ1,886–2,027 (m, 2H), 2,294 (s, 3H), 2,657–2,967 (m, 7H), 3,074 (dd, 1H, 6,3; 12,9 Hz), 3,245 (dd, 1H, 6,6; 15,0 Hz), 3,471–3,524 (m, 1H), 5,417 (s, 1H), 6,635 (dd, 1H, 2,6; 8,4 Hz), 6,712 (d, 1H, 2,5 Hz), 6,976 (d, 1H, 1,8 Hz), 7,110–7,162 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 60

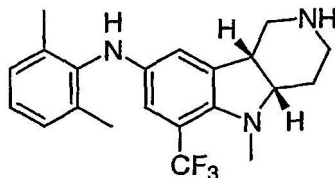
(4aS,9bR)-(2-Metoxilfenil)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 mg; 61%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,095 mmol) y 2-metoxianilina (37 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 1,82–2,00 (m, 2H), 2,58–2,80 (m, 3H), 2,80–3,00 (m, 5H), 3,07 (dd, J = 12,9; 5,9 Hz, 1H), 3,15–3,25 (m, 1H), 3,45–3,55 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,75–6,90 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 1,6; 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 61

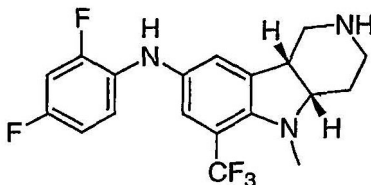
(4aS,9bR)-(2,6-Dimetilfenil)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (18 mg; 50 %) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,095 mmol) y 2,6-dimetilanilina (39 mg; 0,30 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 1,87–1,98 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,30–2,70 (m, 3H), 2,78–3,20 (m, 6H), 3,33–3,45 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00–7,18 (m, 3H).

Ejemplo 62

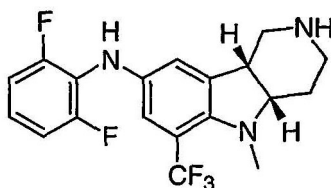
(4aS,9bR)-(2,4-Difluoro-fenil)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg; 55 %) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,095 mmol) y 2,4-difluoroanilina (39 mg; 0,30 mmol). EM (APCI): 384 (base, M+H).

Ejemplo 63

(4aS,9bR)-(2,6-Difluoro-fenil)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12 mg; 31%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 41 mg; 0,095 mmol) y 2,6-difluoroanilina (39 mg; 0,30 mmol). EM (APCI): 384 (base, M+H).

Ejemplo 64

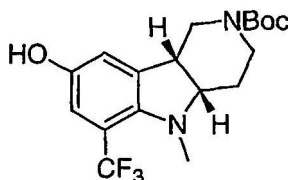
***tert*-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico**



A una solución de *tert*-butiléster de ácido 8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 12,6 g; 29 mmol) en THF anhidro (120 ml) a -78°C , se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 17,6 ml; 44 mmol). Se calentó la reacción hasta -60°C durante 45 min. Se enfrió la mezcla hasta -78°C , y se añadió borato triisopropílico (13,5 ml; 58 mmol) en gotas. Se agitó la reacción a -78°C durante 30 min, y luego a 0°C durante 20 min más. Se añadió ácido acético (7,4 ml; 129 mmol), seguido por la adición de peróxido de hidrógeno (35% en peso en agua, 4,5 ml; 47 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 min. Se dividió la mezcla entre éter/agua (1:1) (1.000 ml). Luego se lavó la capa de éter sucesivamente con tiosulfato de sodio ac. al 10% (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc (2:1)), seguida por la trituración en éter, proporcionó el compuesto del título (7,2 g; 67%) en forma de un sólido blanco: EM (IES): 373 (base, M+H).

Ejemplo 65

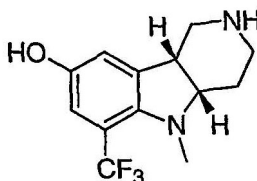
***tert*-Butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico**



Mediante el procedimiento anterior del Ejemplo 70, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido blanco a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45). EM (IES): 373 (base, M+H).

Ejemplo 66

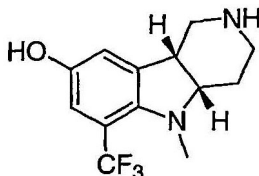
***cis*-(4a,9b)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ol**



Se agitó durante 1 h a T.A. una solución de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 150 mg; 0,4 mmol) en ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano (2,5 ml). Entonces se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se disolvió el residuo en CHCl_3 y se lavó con NaOH 1M. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (103 mg; 95%) EM (IES): 273 (base, M+H).

Ejemplo 67

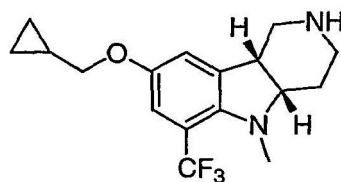
(4aS,9bR)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ol



Mediante el procedimiento anterior del Ejemplo 72, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 71). EM (IES): 273 (base, M+H).

Ejemplo 68

***cis*-(4a,9b)-8-Ciclopropilmetoxi-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

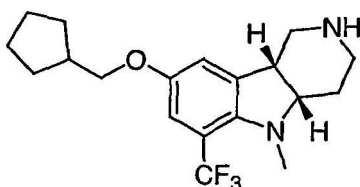


Etapla A. A una suspensión de NaH (en aceite mineral al 60%, 30 mg; 0,75 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0°C, se añadió una solución en gotas de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 162 mg; 0,44 mmol) en DMF (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0°C, y luego se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (60 µl; 0,60 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se detuvo la reacción añadiendo lentamente hielo picado, y luego agua (2 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (25 ml) y se lavó la capa orgánica con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/Et₂O (2:1)) proporcionó *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-ciclopropilmetoxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (125 mg; 67%) en forma de un aceite: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ6,89–6,82 (m, 2H), 3,89–3,73 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,61–3,23 (m, 3H), 2,91–2,83 (m, 3H), 1,96–1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,68–0,57 (m, 2H), 0,36–0,27 (m, 2H); EM (IES): 427 (Base, M+H).

Etapla B. A una solución agitada de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-ciclopropilmetoxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (109 mg; 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se añadió TFA (0,50 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó la solución con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía por desorción súbita combinada [gel de sílice, (CHCl₃/MeOH/NH₄OH) al 0–20%/EtOAc] proporcionó el compuesto del título (48 mg; 58%) en forma de un aceite amarillo claro: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,43–3,34 (m, 1H), 3,18–3,07 (m, 1H), 2,95 (dd *J* = 6,2; 12,9 Hz, 1H), 2,89–2,71 (m, 5H), 2,48 (dd, *J* = 9,2; 12,9 Hz, 1H), 1,98–1,75 (m, 2H), 1,28–1,12 (m, 1H), 0,63–0,54 (m, 2H), 0,36–0,27 (m, 2H); EM (IES): 327 (Base M+H).

Ejemplo 69

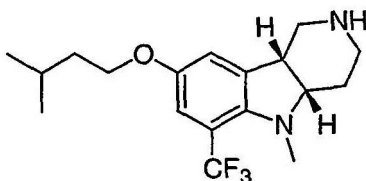
cis-(4a,9b)-8-Ciclopentilmetoxi-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, Etapas A y B, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo a un rendimiento del 57%: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,42–3,37 (m, 1H), 3,19–3,08 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 12,9; 6,1 Hz, 1H), 2,89–2,74 (m, 5H), 2,48 (dd, *J* = 12,9; 9,1 Hz, 1H), 2,39–2,24 (m, 1H), 1,99–1,74 (m, 4H), 1,74–1,59 (m, 4H), 1,47–1,28 (m, 2H); EM (IES) *m/z* 355 [C₁₉H₂₅F₃N₂O+H]⁺.

Ejemplo 70

cis-(4a,9b)-5-Metil-8-(3-metil-butoxi)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



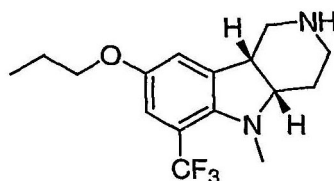
Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, Etapa A, se preparó *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-8-(3-metil-butoxi)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico, usando el Ejemplo 70 (124 mg; 0,33 mmol), 3-metilbromobutano (60 µl; 0,48 mmol) y NaH (en aceite mineral al 60%, 27 mg; 0,68 mmol) a un rendimiento del 76% (111 mg) en forma de aceite: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,95 (d, *J* = 2,4

H_z, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,96–3,91 (m, 2H), 3,79–3,12 (m, 6H), 2,89–2,83 (m, 3H), 2,04–1,73 (m, 3H), 1,68–1,57 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); EM (IES) *m/z* 443 [C₂₃H₃₃F₃N₂O₃ + H]⁺.

Mediante el procedimiento de desprotección del Ejemplo 74, Etapa B, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,44–3,35 (m, 1H), 3,19–3,09 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 12,9; 6,1 Hz, 1H), 2,86–2,73 (m, 5H), 2,48 (dd, *J* = 12,9; 9,1 Hz, 1H), 1,98–1,77 (m, 3H), 1,62 (c, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); ES (IES) *m/z* 343 [C₁₇H₂₅F₃N₂O + H]⁺.

Ejemplo 71

cis-(4a,9b)-5-Metil-8-propoxi-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

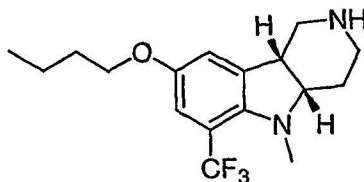


Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, Etapa A, se preparó *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-8-propoxi-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico, usando el Ejemplo 70 (130 mg; 0,35 mmol), bromopropano (40 µl; 0,44 mmol) y NaH (en aceite mineral al 60%, 30 mg; 0,75 mmol) a un rendimiento del 83% (120 mg) en forma de aceite: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,92–3,80 (m, 2H), 3,75–3,14 (m, 6H), 2,91–2,85 (m, 3H), 2,02–1,68 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); EM (IES) *m/z* 415 [C₂₁H₂₉F₃N₂O₃+H]⁺.

Mediante el procedimiento de desprotección del Ejemplo 74, Etapa B, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro a un rendimiento del 52%: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,47–3,27 (m, 1H), 3,21–3,09 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 12,9; 6,1 Hz, 1H), 2,86–2,70 (m, 5H), 2,48 (dd, *J* = 12,9; 9,2 Hz, 1H), 2,00–1,68 (m, 4H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); EM (IES) *m/z* 315 [C₁₆H₂₁F₃N₂O + H]⁺.

Ejemplo 72

cis-(4a,9b)-8-Butoxi-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

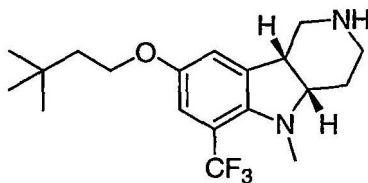


Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, Etapa A, se preparó *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-8-butoxi-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico, usando el Ejemplo 70 (122 mg; 0,33 mmol), bromobutano (50 µl; 0,46 mmol) y NaH (en aceite mineral al 60%, 37 mg; 0,92 mmol) a un rendimiento del 84% (119 mg) en forma de aceite: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,98–3,87 (m, 2H), 3,76–3,16 (m, 6H), 2,91–2,85 (m, 3H), 2,05–1,65 (m, 4H), 1,56–1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); EM (IES) *m/z* 429 [C₂₂H₃₁F₃N₂O₃ + H]⁺.

Mediante el procedimiento de desprotección del Ejemplo 74, Etapa B, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro a un rendimiento del 44%: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,44–3,36 (m, 1H), 3,19–3,10 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 12,9; 6,2 Hz, 1H), 2,89–2,74 (m, 5H), 2,49 (dd, *J* = 12,8; 9,2 Hz, 1H), 1,99–1,80 (m, 2H), 1,58–1,42 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); EM (IES) *m/z* 329 [C₁₇H₂₃F₃N₂O + H]⁺.

Ejemplo 73

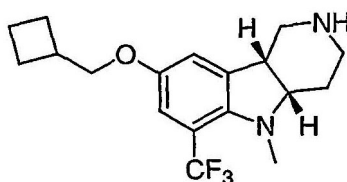
cis-(4a,9b)-8-(3,3-Dimetil-butoxi)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, Etapas A y B, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro a un rendimiento del 53%: ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,43–3,37 (m, 1H), 3,19–3,09 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 12,8$; 6,1 Hz, 1H), 2,88–2,73 (m, 5H), 2,49 (dd, $J = 12,8$; 9,2 Hz, 1H), 1,98–1,77 (m, 2H), 1,68 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,99 (s, 9H); EM (IES) m/z 357 $[\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 74

cis-(4a,9b)-8-Ciclobutilmetoxi-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, Etapa A, se preparó *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-8-ciclobutilmetoxi-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico, usando el Ejemplo 70 (122 mg; 0,33 mmol), bromuro de ciclobutilmetilo (44 μl ; 0,40 mmol) y NaH (en aceite mineral al 60%, 16 mg; 0,40 mmol) a un rendimiento del 36% (52 mg) en forma de aceite: ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,96 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,92–3,81 (m, 2H), 3,78–3,32 (m, 7H), 3,28–3,13 (m 1H), 2,91–2,84 (m, 3H), 2,79–2,65 (m, 1H), 2,20–1,76 (m, 6H), 1,37 (s, 9H); EM (IES) m/z 441 $[\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$.

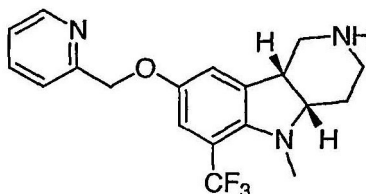
Mediante el procedimiento de desprotección del Ejemplo 74, Etapa B, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro a un rendimiento del 33%: ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,43–3,35 (m, 1H), 3,29–3,19 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 12,9$; 6,2 Hz, 1H), 2,89–2,64 (m, 6H), 2,49 (dd, $J = 12,9$; 9,2 Hz, 1H), 2,18–2,04 (m, 2H), 2,04–1,78 (m, 6H); EM (IES) m/z 341 $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$.

Procedimiento general para la preparación de 5-metil-8-(piridin-il-metoxi)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

Se disolvieron *terc*-butiléster de ácido 8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (1,0 eq.), bromometilpiridina (2,0 eq.) y K_2CO_3 (4,0 eq.) en DMF anhidro (0,3M). Se agitó la mezcla bajo Ar a T.A. durante 24 h. Para obtener el compuesto del título, se siguieron el procesamiento y el procedimiento de desprotección descritos en el Ejemplo 74, Procedimiento A y B.

Ejemplo 75

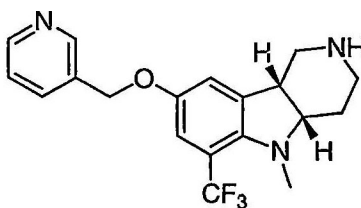
(4aS,9bR)-5-Metil-8-(piridin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Mediante al procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 mg; 61%) a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 71, 100 mg; 0,27 mmol), 2-bromometil-piridina (141 mg; 0,56 mmol) y K_2CO_3 (156 mg; 1,12 mmol). EM (IES): 364 (base, M+H).

Ejemplo 76

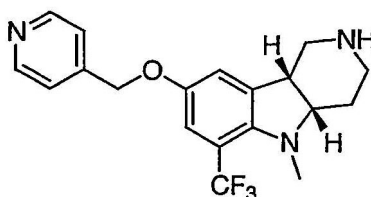
(4aS,9bR)-5-Metil-8-(piridin-3-ilmetoxi)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



- 5 Mediante al procedimiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48 mg; 49%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 71, 100 mg; 0,27 mmol), 3-bromometil-piridina (141 mg; 0,56 mmol) y K₂CO₃ (156 mg; 1,12 mmol). EM (IES): 364 (base, M+H).

Ejemplo 77

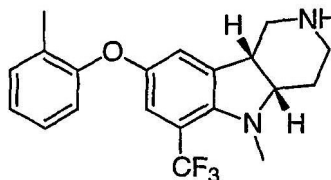
- 10 (4aS,9bR)-5-Metil-8-(piridin-4-ilmetoxi)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



- 15 Mediante al procedimiento general C, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (56 mg; 57%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 71, 100 mg; 0,27mmol), 4-bromometil-piridina (141 mg; 0,56 mmol) y K₂CO₃ (156 mg; 1,12 mmol). EM (IES): 364 (base, M+H).

Ejemplo 78

- 20 *cis*-(4a,9b)-5-Metil-8-*o*-toliloxi-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

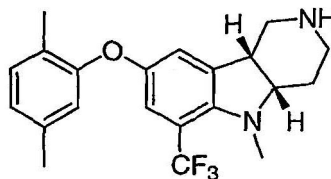


- 25 A una solución de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 50 mg; 0,13 mmol) en trietilamina (38 µl; 0,27 mmol) y CH₂Cl₂, se añadió ácido 2-metilfenil-borónico (37 mg; 0,27 mmol) y Cu(OAc)₂ (36 mg; 0,2 mg). Se agitó la mezcla de reacción abierta al aire a T.A. durante 15 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró al vacío. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, Hex/EtoAc al 0-30%) para dar *tert*-butiléster de ácido 5-metil-8-*o*-toliloxi-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico. Se realizó la desprotección del grupo Boc que se describe en el Ejemplo 74 para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (13 mg; 28%). EM (IES): 364 (Base M+H).

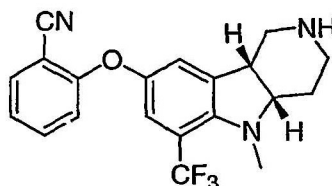
Ejemplo 79

- cis*-(4a,9b)-8-(2,5-Dimetil-fenoxi)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

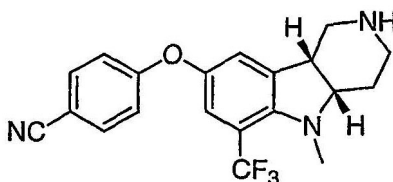
35



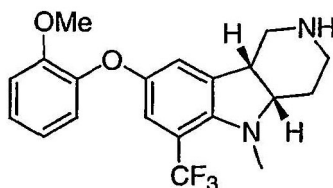
- 40 Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 84, Etapa A, se preparó el compuesto del título usando *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 50 mg; 0,13 mmol), trietilamina (38 µl; 0,27 mmol), ácido 2,5-dimetilfenil-borónico (41 mg; 0,27 mmol) y Cu(OAc)₂ (36 mg; 0,2 mg) en forma de un aceite amarillo (10 mg; 20%). EM (IES): 377 (Base M+H).

Ejemplo 80***cis*-(4a,9b)-2-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-iloxi)-benzonitrilo**

Se sometió a una radiación de microondas durante 900 s a 160°C una mezcla de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 50 mg; 0,13 mmol), 2-fluoro-bencilcarbonitrilo (22 µl; 0,2 mmol), K₂CO₃ (29 mg; 0,21 mmol) en DMF (1 ml). Se dividió la mezcla de reacción entre H₂O y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, Hex/EtoAc al 0-50%) para dar *terc*-butiléster de ácido 8-(2-ciano-fenoxi)-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico. Se realizó la desprotección del grupo Boc según lo descrito en el Ejemplo 74 para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (21 mg; 43%). EM (IES): 374 (Base M+H).

Ejemplo 81***cis*-(4a,9b)-4-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-iloxi)-benzonitrilo**

Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 84, Etapa A, se preparó el compuesto del título usando *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 50 mg; 0,13 mmol), trietilamina (38 µl; 0,27 mmol), ácido 4-ciano-fenilborónico (39 mg; 0,27 mmol) y CuF₆(MeCN)₄ (36 mg; 0,2 mmol) en forma de un aceite amarillo (12 mg; 25%). EM (IES): 374 (Base M+H).

Ejemplo 82***cis*-(4a,9b)-8-(2-Metoxi-fenoxi)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 84, Etapa A, se preparó el compuesto del título usando *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-hidroxi-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 70, 50 mg; 0,13 mmol), trietilamina (38 µl; 0,27 mmol), ácido 2-metoxi-fenilborónico (41 mg; 0,27 mmol) y CuF₆(MeCN)₄ (36 mg; 0,2 mmol) en forma de un aceite amarillo (11 mg; 22%). EM (IES): 388 (Base M+H).

Ejemplo 83***terc*-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico**

Se calentó a reflujo bajo una atmósfera de Ar durante 15 h una solución de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) (434 mg; 1,0 mmol), benzofenona-imina (218 mg; 1,2 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (BINAP) (46,7 mg; 0,075 mmol), Pd₂dba₃ (46 mg; 0,05 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (135 mg; 1,4 mmol) en tolueno desgasificado (5 ml). Se enfrió la solución y se añadió H₂O a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂, se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se elevó el residuo en metanol (15 ml), y luego se añadieron NaOAc (197 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (127 mg), y se agitó la mezcla a T.A. durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y luego se lavó con H₂O. Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano (2/8)) para proporcionar el compuesto del título (269 mg; 73%) en forma de un sólido amarillo. EM (APCI): 372 (base, M+H).

Ejemplo 84

***tert*-Butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico**



Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 89, se preparó el compuesto del título usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45). EM (APCI): 372 (base, M+H).

Ejemplo 85

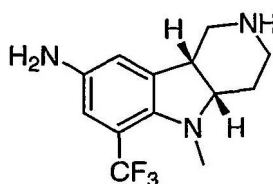
***cis*-(4a,9b)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ilamina**



A una solución de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 100 mg; 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se añadió TFA (1 ml) a T.A. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a T.A., y luego se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en CHCl₃ (20 ml) y se lavó con NaOH 1M (5 ml). Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (70 mg; 95%) en forma de un sólido amarillo: EM (IES): 272 (base, M+H).

Ejemplo 86

(4aS,9bR)-5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ilamina



Mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 91, se preparó el compuesto del título usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 90). EM (APCI): 272 (base, M+H).

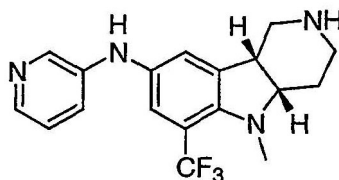
Procedimiento de acoplamiento general para la preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina

Procedimiento A. Se disolvieron *tert*-butiléster de ácido 8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44 ó 45, 1,0 eq.), aminopiridina (3,0 eq.) y NaOt-Bu (3,0 eq.) en tolueno anhidro (0,17 M). Se desgasificó la mezcla con argón durante 30 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,06 eq.) y 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (0,18 eq.) y se calentó la reacción a 80°C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho corto de dos capas de tierra de diatomeas y gel de sílice, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita (gel de sílice, EtOAc al 2-30%/hexanos) proporcionó derivados de *tert*-butiléster de ácido 5-metil-8-(piridinilamin)-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico. Se disolvió el compuesto intermedio en CH₂Cl₂/TFA (5/1) a T.A., y se agitó durante 1 h. Tras la concentración al vacío, se dividió el residuo entre CH₂Cl₂/NaOH 1M. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita para dar el compuesto del título.

Procedimiento B. Se disolvieron *tert*-butiléster de ácido 8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 91 ó 92, 1,0 eq.), bromopiridina (1,0 eq.) y CsCO₃ (2,0 eq.) en tolueno anhidro (0,1M). Se desgasificó la mezcla con argón durante 30 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,01 eq.) y 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (0,13 eq.), y se calentó la reacción a 80°C durante 16 h. Se siguieron el procesamiento y el procedimiento de desprotección descritos en el Procedimiento A para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 87

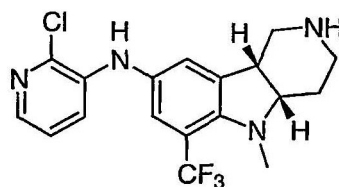
***cis*-(4a,9b)-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (24 mg; 14%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 3-amino-piridina (141 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 349 (base, M+H).

Ejemplo 88

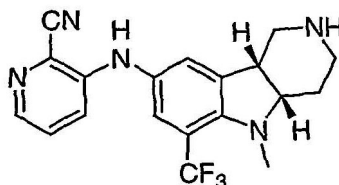
***cis*-(4a,9b)-(2-Cloro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (68 mg; 36%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 3-amino-2-cloro-piridina (192 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 383 (base, M+H).

Ejemplo 89

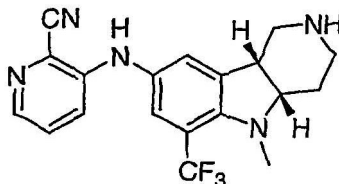
***cis*-(4a,9b)-3-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (67 mg; 60%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 111 mg; 0,3 mmol), 3-bromo-2-ciano-piridina (55 mg; 0,3 mmol) y CsCO₃ (196 mg; 0,6 mmol). EM (IES): 374 (base, M+H).

5 **Ejemplo 90**

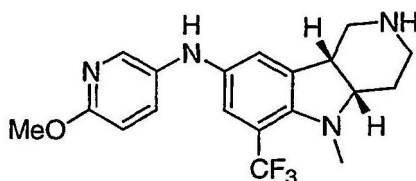
(4aS,9bR)-3-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 90). EM (IES): 374 (base, M+H).

Ejemplo 91

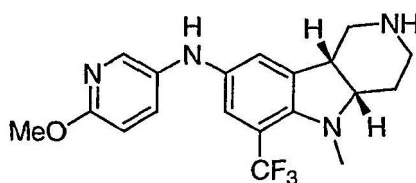
***cis*-(4a,9b)-(6-Metoxi-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (52 mg; 28%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-metoxi-piridina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 379 (base, M+H).

Ejemplo 92

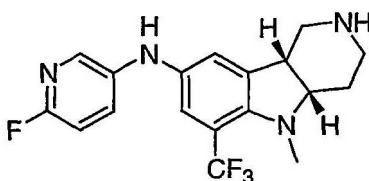
(4aS,9bR)-(6-Metoxi-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (85 mg; 45%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-metoxi-piridina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 379 (base, M+H).

Ejemplo 93

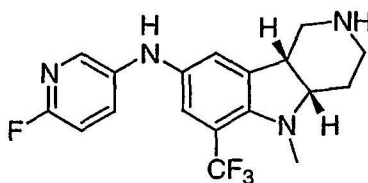
***cis*-(4a,9b)-(6-Fluoro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (14 mg; 8%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-fluoro-piridina (168 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 367 (base, M+H).

Ejemplo 94

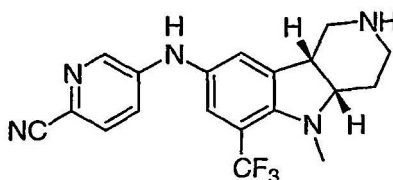
(4aS,9bR)-(6-Fluoro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45). EM (IES): 367 (base, M+H).

Ejemplo 95

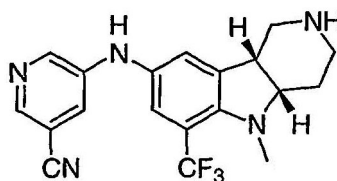
***cis*-(4a,9b)-5-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10 mg; 6%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-ciano-piridina (179 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 374 (base, M+H).

Ejemplo 96

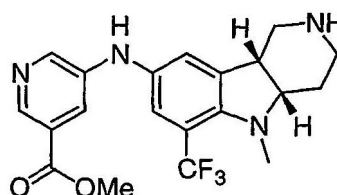
***cis*-(4a,9b)-5-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilamino)-nicotinonitrilo**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (33 mg; 18%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 186 mg; 0,5 mmol), 5-bromo-3-ciano-piridina (92 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 374 (base, M+H).

Ejemplo 97

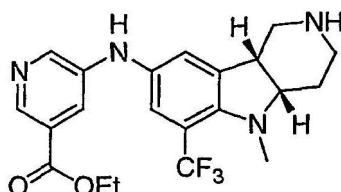
Metiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilamino)-nicotínico



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (29 mg; 14%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 186 mg; 0,5 mmol), metiléster de ácido 5-bromo-nicotínico (108 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 407 (base, M+H).

Ejemplo 98

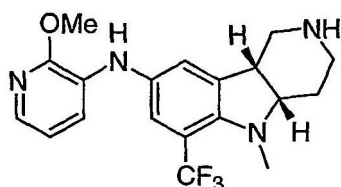
Etiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-b]indol-8-ilamino)-nicotínico



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título as un aceite amarillo (52 mg; 25%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 186 mg; 0,5 mmol), etiléster de ácido 5-bromo-nicotínico (115 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 421 (base, M+H).

Ejemplo 99

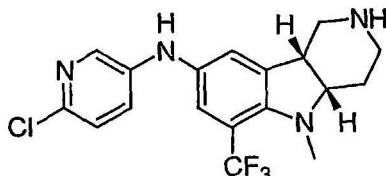
(4a*S*,9b*R*)-(2-Metoxi-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25 mg; 13%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 217 mg; 0,5 mmol), 3-amino-2-metoxi-piridina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 379 (base, M+H).

Ejemplo 100

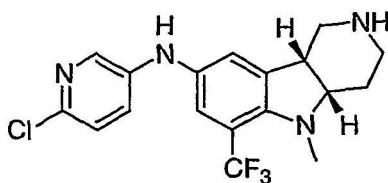
***cis*-(4a,9b)-(6-Cloro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (48 mg; 25%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-cloro-piridina (193 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 383 (base, M+H).

Ejemplo 101

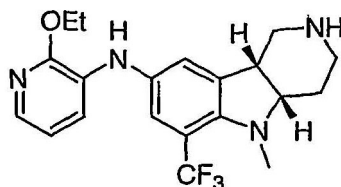
(4a*S*,9b*R*)-(6-Cloro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (56 mg; 29%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS, 9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-cloro-piridina (193 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 383 (base, M+H).

Ejemplo 102

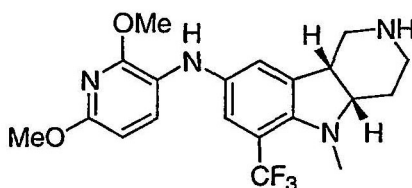
cis-(4a,9b)-(2-Etoxi-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12 mg; 7%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2-etoxipiridina (101 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 393 (base, M+H).

Ejemplo 103

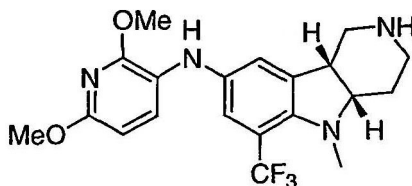
cis-(4a,9b)-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 mg; 11 %) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), clorhidrato de 3-amino-2,6-dimetoxi-piridina (286 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 409 (base, M+H).

Ejemplo 104

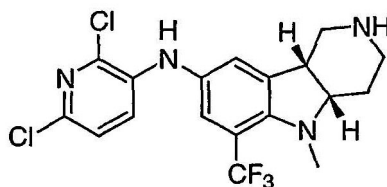
(4aS,9bR)-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45). EM (IES): 409 (base, M+H).

Ejemplo 105

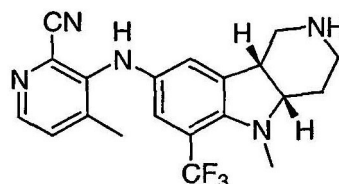
cis-(4a,9b)-(2,6-Dicloro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-5-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg; 10%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 3-amino-2,6-dicloropiridina (244 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 417 (base, M+H).

Ejemplo 106

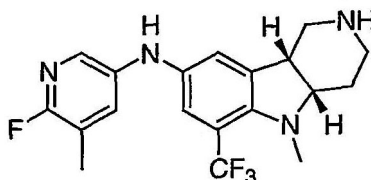
cis-(4a,9b)-4-Metil-3-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg; 10%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 186 mg; 0,5 mmol), 3-bromo-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (99 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 388 (base, M+H).

Ejemplo 107

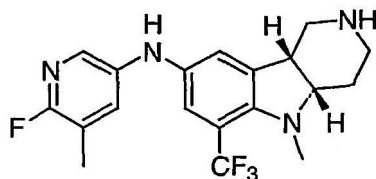
cis-(4a,9b)-(6-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (18 mg; 10%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 5-amino-2-fluoro-3-metilpiridina (189 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 381 (base, M+H).

Ejemplo 108

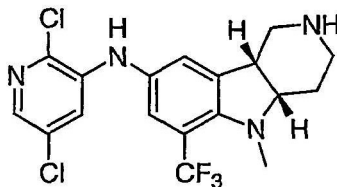
(4a*S*,9b*R*)-(6-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo a partir de *tert*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45). EM (IES): 381 (base, M+H).

Ejemplo 109

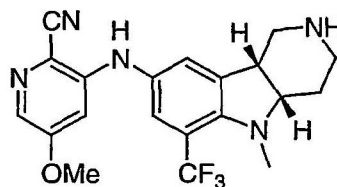
***cis*-(4a,9b)-(2,5-Dicloro-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 mg; 11 %) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 3-amino-2,5-dicloropiridina (245 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 417 (base, M+H).

Ejemplo 110

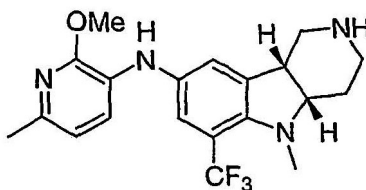
***cis*-(4a,9b)-5-Metoxi-3-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (142 mg; 70%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 186 mg; 0,5 mmol), 3-bromo-2-ciano-5-metoxi-piridina (107 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 404 (base, M+H).

Ejemplo 111

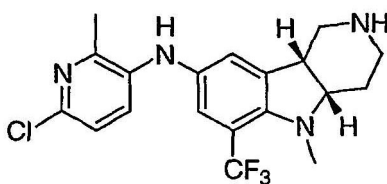
***cis*-(4a,9b)-(2-Metoxi-6-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (42 mg; 25%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2-metoxi-6-metilpiridina (101 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 393 (base, M+H).

Ejemplo 112

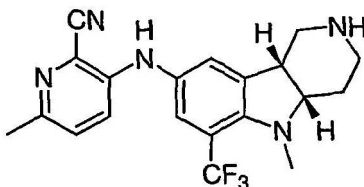
***cis*-(4a,9b)-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (47 mg; 28%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-6-cloro-2-metilpiridina (101 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol) como un producto principal. EM (IES): 397 (base, M+H).

Ejemplo 113

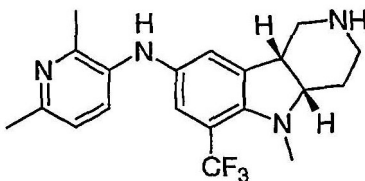
***cis*-(4a,9b)-6-Metil-3-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (109 mg; 66%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2-ciano-6-metilpiridina (99 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol) como un producto principal. EM (IES): 388 (base, M+H).

Ejemplo 114

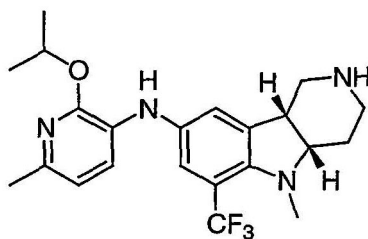
***cis*-(4a,9b)-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (28 mg; 17%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2,6-dimetilpiridina (93 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol) como un producto principal. EM (IES): 377 (base, M+H).

Ejemplo 115

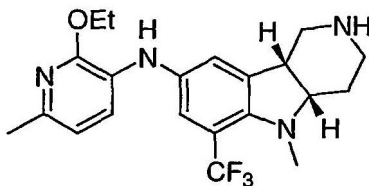
***cis*-(4a,9b)-(2-Isopropoxi-6-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (58 mg; 32%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2-isopropoxi-6-metilpiridina (115 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 421 (base, M+H).

Ejemplo 116

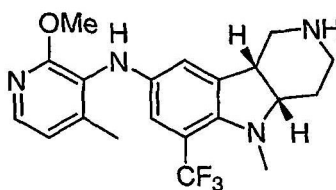
***cis*-(4a,9b)-(2-Etoxi-6-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10 mg; 6%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2-etoxi-6-metilpiridina (108 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 407 (base, M+H).

Ejemplo 117

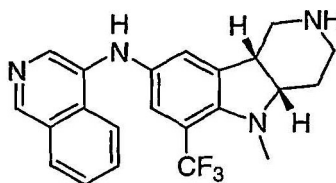
***cis*-(4a,9b)-(2-Metoxi-4-metil-piridin-3-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (15 mg; 9%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (101 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol). EM (IES): 393 (base, M+H).

Ejemplo 118

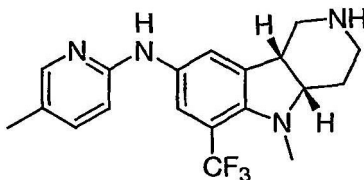
***cis*-(4a,9b)-Isoquinolin-4-il-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (51 mg; 43%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 111 mg; 0,3 mmol), 4-bromo-isoquinolina (62 mg; 0,3 mmol) y CsCO₃ (196 mg; 0,6 mmol). EM (IES): 399 (base, M+H).

Ejemplo 119

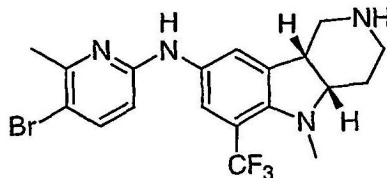
***cis*-(4a,9b)-(5-Metil-piridin-2-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general A, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10 mg; 6%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidropirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44, 217 mg; 0,5 mmol), 2-amino-5-metilpiridina (162 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 363 (base, M+H).

Ejemplo 120

***cis*-(4a,9b)-(5-Bromo-6-metil-piridin-2-il)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-amina**



Mediante el procedimiento general B, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (31 mg; 16%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 89, 160 mg; 0,43 mmol), 3-bromo-6-cloro-2-metilpiridina (101 mg; 0,5 mmol) y CsCO₃ (326 mg; 1,0 mmol) como un producto traza. EM (IES): 441 (base, M+H).

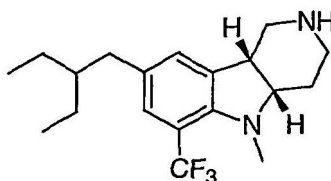
Procedimiento general para la preparación de 8-alkuil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

EtapA A. A una solución desgasificada de *tert*-butiléster de ácido 8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44 ó 45, 1,0 equivalente molar) en DMF (0,067M), se añadió alquilbromuro de cinc (0,5M en THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 2-5 h, y luego se enfrió hasta la T.A. Entonces, se detuvo la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se cromatografió el producto crudo sobre una columna de gel de sílice mediante la elución con hexano/acetato de etilo para dar *tert*-butiléster de ácido 8-alkuil-5-metil-6-trifluorometil-1-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico a un rendimiento del 20-80%.

EtapA B. Se agitó durante 1 h a T.A. una solución de *tert*-butiléster de ácido 8-alkuil-5-metil-6-trifluorometil-1-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico en ácido trifluoroacético al 20% en CH₂Cl₂. Entonces se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se neutralizó con una base y se extrajo con cloroformo. Se concentró la capa orgánica al vacío para dar 8-alkuil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (rendimiento del 90-100%).

Ejemplo 121

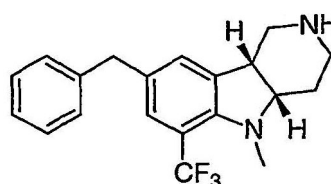
***cis*-(4a,9b)-8-(2-Etil-butil)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



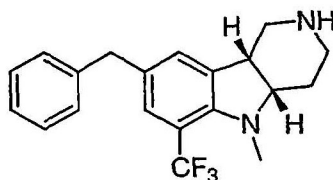
Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y 2-etilbutilbromuro de cinc. EM (ES+): 341 (base, M+H).

Ejemplo 122

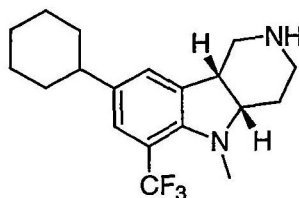
***cis*-(4a,9b)-8-Bencil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**



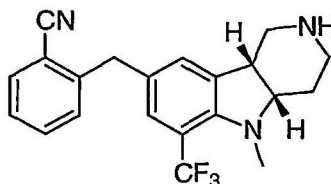
Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a, 9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y bencilbromuro de cinc. EM (ES+): 347 (base, M+H).

Ejemplo 123**(4aS,9bR)-8-Bencil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

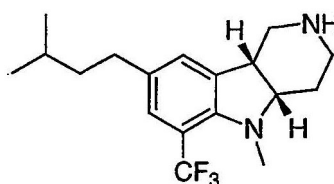
Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45) y bencilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 347 (base, M+H).

Ejemplo 124***cis*-(4a,9b)-8-Ciclohexil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y ciclohexilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 339 (base, M+H).

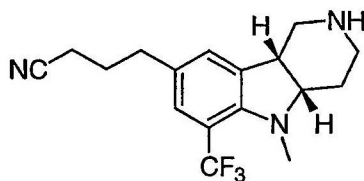
Ejemplo 125***cis*-(4a,9b)-2-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-ilmetil)-benzonitrilo**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y 2-cianobencilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 372 (base, M+H).

Ejemplo 126***cis*-(4a,9b)-5-Metil-8-(3-metil-butil)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y 3-metilbutilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 327 (base, M+H).

Ejemplo 127***cis*-(4a,9b)-4-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-butironitrilo**



5 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y 3-cianopropilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 324 (base, M+H).

Ejemplo 128

cis-(4a,9b)-8-Isobutil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol

10

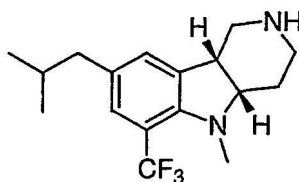


15 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) e isobutilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 313 (base, M+H).

Ejemplo 129

(4a*S*,9b*R*)-8-Isobutil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol

20

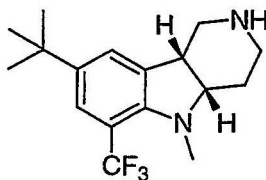


25 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45) y iso-butilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 313 (base, M+H).

Ejemplo 130

cis-(4a,9b)-8-*tert*-Butil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol

30

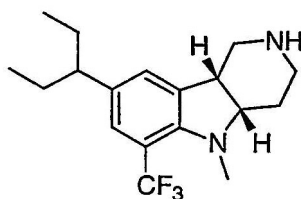


Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y *tert*-butilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 313 (base, M+H).

Ejemplo 131

cis-(4a,9b)-8-(1-Etil-propil)-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol

35



5 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y 1-etilpropilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 327 (base, M+H).

Ejemplo 132

***cis*-(4a,9b)-5-Metil-8-propil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**

10

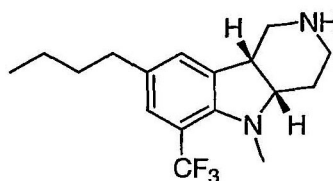


15 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y propilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 299 (base, M+H).

Ejemplo 133

***cis*-(4a,9b)-*S*-Butil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**

20

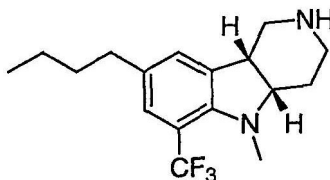


25 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y *n*-butilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 313 (base, M+H).

Ejemplo 134

(4a*S*,9b*R*)-8-Butil-5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol

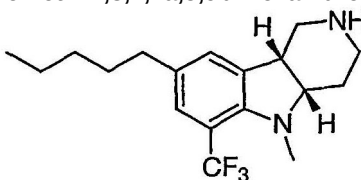
30



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 45) y *n*-butilbromuro de cinc. EM (ES⁺): 313 (base, M+H).

Ejemplo 135

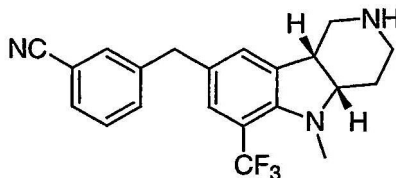
***cis*-(4a,9b)-5-Metil-8-pentil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y *n*-pentilbromuro de cinc. EM (ES+): 327 (base, M+H).

Ejemplo 136

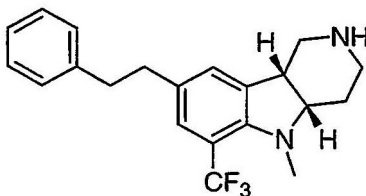
5 ***cis*-(4a,9b)-3-(5-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-ilmetil)-benzonitrilo**



10 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y 3-cianobencilbromuro de cinc. EM (ES+): 372 (base, M+H).

Ejemplo 137

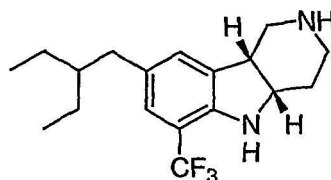
15 ***cis*-(4a,9b)-5-Metil-8-fenetil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**



20 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 44) y fenetilbromuro de cinc. EM (ES+): 361 (base, M+H).

Ejemplo 138

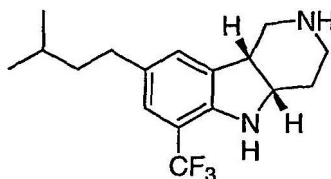
25 ***cis*-(4a,9b)-8-(2-Etil-butil)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**



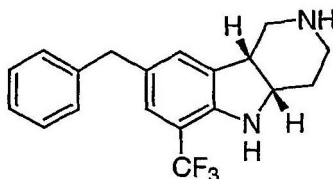
30 Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-3-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 30) y 2-etilbutilbromuro de cinc. EM (ES+): 327 (base, M+H).

Ejemplo 139

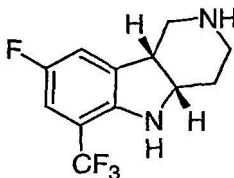
35 ***cis*-(4a,9b)-8-(3-Metil-butil)-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol**



Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 30) y 3-metilbutilbromuro de cinc. EM (ES+): 313 (base, M+H).

Ejemplo 140**cis-(4a,9b)-8-Bencil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

Mediante el procedimiento de acoplamiento general, se preparó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-trifluorometil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 30) y bencilbromuro de cinc. EM (ES+): 333 (base, M+H).

Ejemplo 141**cis-(4a,9b)-8-Fluoro-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

Etapa A. En un tubo apto para microondas, se saturó con gas HCl una solución de monocloruro de hidrógeno de (4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-hidrazina (100 mg; 0,43 mmol) y 4-piperidona (67 mg; 0,44 mmol) en 2-PrOH (1,5 ml), y luego se cerró herméticamente. Se sometió la mezcla de reacción a radiación de microondas a 140°C durante 10 min. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se filtró. Se lavó el sólido con éter para proporcionar la sal HCl del indol (75 mg; 55%) en forma de un sólido color hueso. Se basificó una solución de la sal HCl del indol (75 mg) en agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) (pH 10) usando K₂CO₃. Se extrajo la solución básica con CH₂Cl₂ (10 ml) y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo con hexanos para proporcionar 8-fluoro-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (67 mg; 99%) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (282 MHz, CD₃OD δ -61,1; -125,4; EM (APCI) 259 (base, M+H).

Etapa B. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5 ml) a 8-fluoro-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (95 mg; 0,43 mmol) bajo nitrógeno a -10°C. Tras 20 min, se añadió NaBH₃CN (82 mg; 1,32 mmol) durante 5 min y se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con agua (5 ml) y HCl 2N (5 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se basificó (pH 10) usando K₂CO₃. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar la indolina cruda. Se purificó la indolina cruda mediante CLAR preparativa (Columna de 18 C Varian Dynamax, CH₃CN/H₂O al 50-100%, con TFA al 0,05%), y se disolvió el residuo (34 mg) en éter y se trató con HCl 1N para dar el compuesto del título (26 mg; 20%) en forma de una espuma blanca. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,30-7,28 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,53-3,30 (m, 4H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (282 MHz, CD₃OD δ -61,9; -125,2; EM (APCI) 261 (base, M+H).

Ejemplo 142**cis-(4a,9b)-8-Metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol**

Etapa A. Se cargó un tubo de cierre hermético apto para microondas con clorhidrato de (4-metil-2-trifluorometil-fenil)-hidrazina (434 mg; 1,6 mmol), clorhidrato monohidratado de 4-piperidona (300 mg; 1,6 mmol) y 2-PrOH (3 ml). Se saturó la reacción con gas HCl y se cerró herméticamente el tubo. Se sometió la mezcla de reacción a radiación de microondas a 120°C durante 12 min. Se filtraron los sólidos y se lavaron con éter para proporcionar clorhidrato de 8-metil-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol crudo. Se disolvió el producto crudo

resultante en THF (12 ml) y H₂O (3 ml), y luego se añadieron Na₂CO₃ (184 mg; 1,7 mmol) y Boc₂O (374 mg; 1,7 mmol) consecutivamente. Tras 2 h, se añadieron EtOAc (25 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (25 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1–2,5%/CH₂Cl₂) para proporcionar *terc*-butiléster de ácido 8-metil-6-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (200 mg; 29%).

Etapla B. Se disolvió *terc*-butiléster de ácido 8-metil-6-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (110 mg; 0,31 mmol) en TFA (5 ml) a 0°C, y luego se añadió NaBH₃CN (49 mg; 0,78 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente y luego se detuvo con HCl 2N (2,5 ml). Se basificó la mezcla (pH = 9) con NaOH 6N y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (CHCl₃/MeOH/NH₄OH conc. (80:18:2)) al 5–50%/CH₂Cl₂] proporcionó el compuesto del título (44 mg; 37%) en forma de un aceite amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ7,15–7,18 (m, 2H), 4,04–3,92 (m, 1H), 3,80–3,74 (m, 1H), 3,20–3,05 (m, 2H), 3,01–2,75 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,98–1,82 (m, 2H), 1,76–1,63 (m, 1H); EM (IES) *m/z* 257 [C₁₃H₁₅F₃N₂ + H]⁺.

Ejemplo 143

cis-(4a,9b)-8-Metoxi-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol



Etapla A. Se cargó un tubo de cierre hermético apto para microondas con clorhidrato de (4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-hidrazina (406 mg; 1,7 mmol), clorhidrato monohidratado de 4-piperidona (268 mg; 1,7 mmol) y 2-PrOH (4 ml). Se saturó la mezcla de reacción con gas HCl y se cerró herméticamente el tubo. Se sometió la mezcla de reacción a radiación de microondas a 120°C durante 12 min. Se filtraron los sólidos, se lavaron con éter y se trataron con NaHCO₃ sat. (10 ml). Se extrajo la solución básica con EtOAc (2 x 25 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (CHCl₃/MeOH/NH₄OH conc. (80:18:2)) al 5–75%/CH₂Cl₂] proporcionó 8-metoxi-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (192 mg; 42%) en forma de un sólido de color hueso. p.f.: 140–144°C; ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,87, (t, *J* = 5,7 Hz, 2H); ¹⁹F-RMN (282 MHz, CD₃OD) δ–61,0; EM (IES) 271 [C₁₃H₁₃F₃N₂O + H]⁺.

Etapla B. A una solución de 8-metoxi-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (77 mg; 0,28 mmol) en TFA (4 ml) a 0°C, se añadió NaBH₃CN (43 mg; 0,68 mmol) y se agitó la reacción durante 2 h. Se detuvo la reacción con HCl 2N (2 ml) a T.A. y luego se basificó (pH = 9) con NaOH 6N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 15 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (CHCl₃/MeOH/NH₄OH conc. (80:18:2)) al 5–50%/CH₂Cl₂] proporcionó el compuesto del título (49 mg; 63%) en forma de un semisólido color hueso. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ6,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,94–3,87 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,12–2,86 (m, 3H), 2,80–2,61 (m, 2H), 1,93–1,69 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (282 MHz, CD₃OD) δ–61,3; EM (IES) 273 [C₁₃H₁₅F₃N₂O + H]⁺.

Ejemplo 144

Terc-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico



Etapla A. A una solución de clorhidrato de 2-yodofenil-hidrazina (1,0 eq.) y 4-piperidona (1,0 eq.) en 2,2,2-trifluoroetanol, se añadió HCl 12N (2,0 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 60–65°C durante 3 h, se enfrió

hasta la T.A. y luego se filtró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol a un rendimiento del 69%.

Etapa B. A una solución de 6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol en THF y H₂O (3 ml), se añadieron Na₂CO₃ (1,1 eq.) y Boc₂O (1,1 eq.), consecutivamente. Tras 2 h, se añadieron EtOAc y agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (25 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar *terc*-butiléster de ácido 6-yodo-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico a un rendimiento del 88%.

Etapa C. Se disolvieron 6-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (7,70 g; 25 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (482 mg; 0,52 mmol), cinc (202 mg; 3,0 mmol), Zn(CN)₂ (1,819 g; 15 mmol) y 1,1'-(difenilfosfin)ferroceno (572 mg; 1,03 mmol) en *N,N*-dimetilacetanida (40 ml). Se calentó la reacción a 120°C durante 1 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. Se disolvió el material crudo en THF (15 ml) y agua (3 ml), y se trató con K₂CO₃ (3,74 g; 27 mmol) y (Boc)₂O (5,91 g; 27 mmol). Tras 2 h, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Se secaron las capas de CH₂Cl₂ combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material crudo mediante cromatografía en columna por desorción súbita (gel de sílice, EtOAc al 5-25%/hexanos) para proporcionar *terc*-butiléster de ácido 6-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (5,24 g; 91 %) en forma de un aceite.

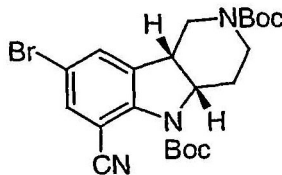
Etapa D. Se trató con TFA (2 ml) una solución de *terc*-butiléster de ácido 6-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (1,00 g) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 7 h y luego se convirtió en la base libre con K₂CO₃ para proporcionar 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo (0,66 g; 99%) en forma de un sólido blanco. p.f.: 230-235°C; ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71-7,69 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 4,05-4,04 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H); EM (IES) *m/z* 198 [C₁₂H₁₁N₃ + H]⁺.

Etapa E. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (15 ml) a 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo (900 mg; 4,56 mmol) bajo nitrógeno a -10°C. Tras 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (860 mg; 13,68 mmol) durante 20 min y se agitó la reacción durante 2 h a -10°C. Se detuvo la reacción con agua y se basificó la solución (pH 9) usando K₂CO₃. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 4 l), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la indolina cruda. A una solución agitada de indolina en THF (15 ml) y H₂O (1 ml), se añadió K₂CO₃ (662 mg; 4,79 mmol) y Boc₂O (1,05 g; 4,79 mmol) a temperatura ambiente. Tras 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (1 l) y se separaron las capas. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita (gel de sílice, EtOAc al 5-50%/hexanos) para proporcionar *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (250 mg; 20%) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,18 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,90-3,50 (m, 4H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); EM (IES) *m/z* 244 [C₁₇H₂₁N₃O₂ - C₄H₈ + H]⁺.

Etapa F. A una solución de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (693 mg; 2,3 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C, se añadió NBS (436 mg; 2,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, y luego se detuvo mediante la adición de hielo picado y agua. Se extrajo la mezcla con Et₂O (2 x 75 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Et₂O al 5-30%/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (782 mg; 90%). EM (IES): 378 (Base M+H).

Ejemplo 145

di-*terc*-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico



Se disolvió en DMF (25 ml) una solución de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (770 mg; 2,0 mmol), se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente NaH (254 mg; 6,3 mmol). Tras 30 min a 0°C, se añadió Boc₂O (1,01 g; 4,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Se detuvo la mezcla de reacción mediante la adición de hielo y agua (20 ml), y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo

mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Et₂O al 5–30%/hexanos) proporcionó di-*terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxílico (880 mg; 92%) en forma de un sólido amarillo. p.f.: 74–78°C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ6,58 (s.a., 1H), 7,51 (s.a., 1H), 4,74–4,60 (m, 1H), 4,38–4,10 (m, 1H), 3,82–3,32 (m, 3H), 3,17–2,78 (m, 1H), 2,16–2,06 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,50–1,37 (m, 9H); EM (IES) *m/z* 478 [C₂₂H₂₈BrN₃O₄ + H]⁺.

Ejemplo 146

cis-(4a,9b)-8-Bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-6-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 150 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 72 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 278 (Base, M+H).

Ejemplo 147

terc-Butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico



Mediante CLAR preparativa de separación quiral (columna Chiralpak AD; heptano/2-PrOH (80:20)), se obtuvo *terc*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico a partir del racemato del Ejemplo 150, Etapa E (primer máximo eluido) en > ee del 99%.

Se preparó el compuesto del título mediante los procedimientos descritos en la Etapa F del Ejemplo 150, EM (IES): 378 (Base M+H).

Ejemplo 148

di-*terc*-Butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxílico



Se preparó el compuesto del título mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 151 a partir de *terc*-butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-bromo-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico. EM (IES): 478 (Base M+H).

Ejemplo 149

cis-(4a,9b)-8-Bromo-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-6-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 153 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 72 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 278 (Base, M+H).

Ejemplo 150

***terc*-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico**



Etapla A. A una solución de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (Ejemplo 150, Etapa E, 900 mg; 3,0 mmol, 1,0 equivalente molar) en DMF (15 ml), se añadió NaH (0,24 g; 10 mmol, 3,3 equivalentes molares). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min, antes de añadir MeI (2 ml; 31 mmol; 10 equivalentes molares) en gotas. Se calentó la mezcla de reacción hasta la T.A. y se agitó durante 0,5 h, se detuvo con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secó la solución orgánica (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice mediante la elución con EtOAc/Hexano (gradiente) para dar *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco (865 mg; 92%).

Etapla B. A una solución de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-5-metil-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (722 mg; 2,3 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C, se añadió NBS (436 mg; 2,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y luego se detuvo mediante la adición de hielo picado y luego de agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 75 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. Se cromatografió el producto crudo para proporcionar *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-5-metil-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico (731 mg; 81%). EM (IES): 392 (Base M+H).

Ejemplo 151

***cis*-(4a,9b)-8-Bromo-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-6-carbonitrilo**



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 156 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 72 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 292 (Base M+H).

Ejemplo 152

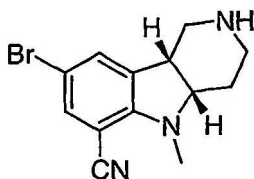
***terc*-Butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título mediante los procedimientos descritos en las Etapas A y B del Ejemplo 156 a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico. EM (IES): 392 (Base, M+H).

Ejemplo 153

(4aS,9bR)-8-Bromo-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-6-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 158 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 72 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 292 (Base M+H).

Ejemplo 154

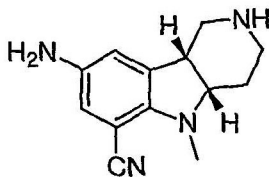
***terc*-Butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 156 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 89 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 329 (Base M+H).

Ejemplo 155

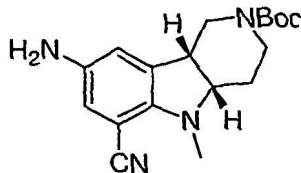
***cis*-(4a,9b)-8-Amino-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-6-carbonitrilo**



Se disolvió *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico en CH₂Cl₂/TFA (5/1) a T.A. y se agitó durante 1 h. Tras la concentración al vacío, se dividió el residuo entre CH₂Cl₂/NaOH 1M. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título EM (IES): 229 (base, M+H).

Ejemplo 156

***terc*-Butiléster de ácido (4a*S*,9b*R*)-8-amino-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 158 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 89 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 329 (Base M+H).

Ejemplo 157

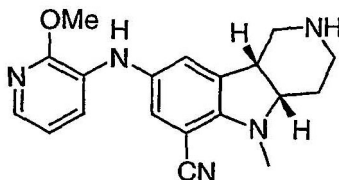
(4a*S*,9b*R*)-8-Anilino-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-6-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir del Ejemplo 162 mediante al procedimiento usado para el Ejemplo 161 en forma de un sólido amarillo. EM (IES): 229 (Base M+H).

Ejemplo 158

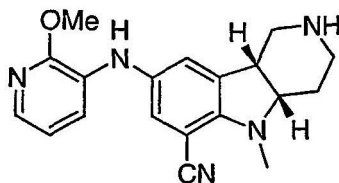
***cis*-(4a,9b)-8-(2-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (70 mg; 42%) a partir de *terc*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 156, 196 mg; 0,5 mmol), 2-metoxi-piridin-3-ilamina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 336 (Base M+H).

Ejemplo 159

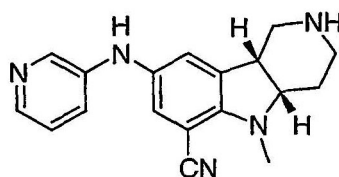
(4aS,9bR)-8-(2-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol). EM (IES): 336 (Base M+H).

Ejemplo 160

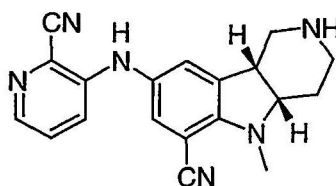
(4aS,9bR)-5-Metil-8-(piridin-3-ilamino)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (40 mg; 26%) a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 3-amino-piridina (141 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 306 (Base M+H).

Ejemplo 161

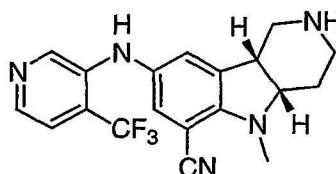
(4aS,9bR)-8-(2-Ciano-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a, 5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento B), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 mg; 35%) a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS, 9bR)-8-amino-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 162, 100 mg; 0,31 mmol), 2-metoxi-piridin-3-ilamina (56 mg; 0,31 mmol) y NaOt-Bu (Cs₂CO₃ mg; 199 mmol). EM (IES): 331 (Base M+H).

Ejemplo 162

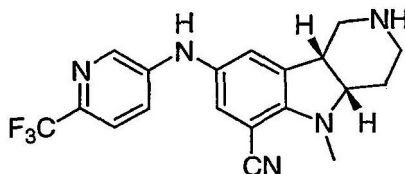
(4aS,9bR)-5-Metil-8-(4-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50 mg; 26%) a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 4-trifluorometil-piridin-3-ilamina (141 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 374 (Base M+H).

Ejemplo 163

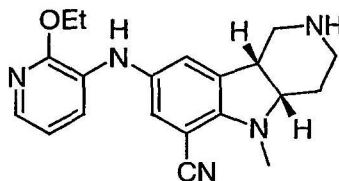
(4aS,9bR)-5-Metil-8-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (25 mg; 13%) a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 4-trifluorometil-piridin-3-ilamina (141 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 374 (Base M+H).

Ejemplo 164

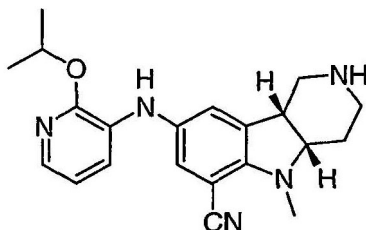
(4aS,9bR)-8-(2-Etoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento B), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 mg; 28%) a partir de *terc*-butiléster de ácido (4aS, 9bR)-8-amino-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 162, 100 mg; 0,31 mmol), 3-bromo-2-etoxipiridina (63 mg; 0,31 mmol) y Cs₂CO₃ (199 mg; 0,6 mmol). EM (IES): 350 (Base M+H).

Ejemplo 165

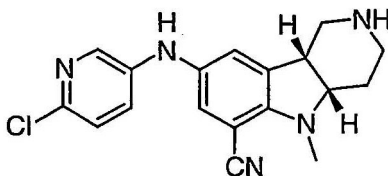
(4aS,9bR)-8-(2-Isopropoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento B), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido color tostado (32 mg; 21%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-amino-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 162, 150 mg; 0,46 mmol), 3-bromo-2-isopropoxipiridina (91 mg; 0,42 mmol) y NaOt-Bu (66 mg; 0,69 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (dd, $J = 5,0$; 1,4 Hz, 1H), 7,18–6,97 (m, 3H), 6,71 (dd, $J = 7,6$; 5,0 Hz, 1H), 5,83 (s.a., 1H), 5,41 (sept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,53–3,48 (m, 1H), 3,33–3,01 (m, 4H), 2,99–2,80 (m, 2H), 2,79–2,61 (m, 1H), 2,59–2,01 (m, 1H), 2,00–1,80 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); EM (APCI) m/z 364 [$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 166

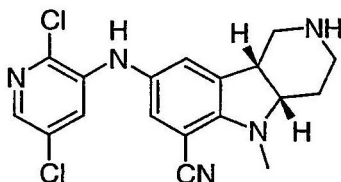
(4aS,9bR)-8-(6-Cloro-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (20 mg; 12%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 6-cloro-piridin-3-ilamina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 340 (Base M+H).

Ejemplo 167

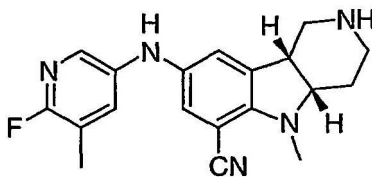
(4aS,9bR)-8-(2,5-Dicloro-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 mg; 32%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 2,5-dicloro-piridin-3-ilamina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 375 (Base M+H).

Ejemplo 168

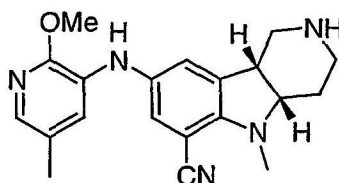
(4aS,9bR)-8-(6-Fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (50 mg; 30%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 6-fluoro-5-metil-piridin-3-ilamina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 338 (Base M+H).

Ejemplo 169

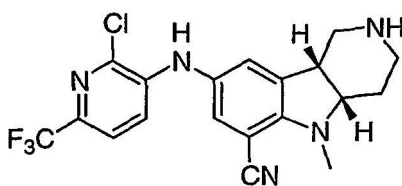
(4aS,9bR)-8-(2-Metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento B), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (57 mg; 39%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-amino-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 162, 150 mg; 0,46 mmol), 3-bromo-2-metoxi-5-metilpiridina (84 mg; 0,42 mmol) y NaOt-Bu (66 mg; 0,69 mmol). p.f.: 76-80°C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ7,38 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,79 (s.a., 1H), 3,99 (s, 3H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,23-3,00 (m, 4H), 2,98-2,79 (m, 2H), 2,73-2,26 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,99-1,81 (m, 2H); EM (IES) m/z 350 [C₂₀H₂₃N₅O + H]⁺.

Ejemplo 170

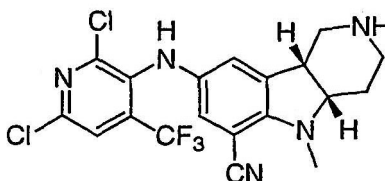
(4aS,9bR)-8-(2-Cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (40 mg; 20%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 408 (Base M+H).

Ejemplo 171

(4aS,9bR)-8-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



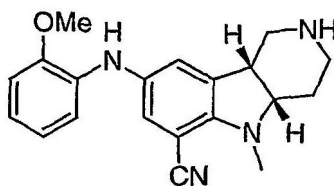
Mediante el procedimiento general de preparación de (5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento A), se preparó el compuesto del título en forma de un aceite (35mg; 16%) a partir de *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 196 mg; 0,5 mmol), 2,6-dicloro-4-trifluorometil-piridin-3-ilamina (186 mg; 1,5 mmol) y NaOt-Bu (144 mg; 1,5 mmol). EM (IES): 443 (Base M+H).

Procedimiento general para la preparación de 8-amilamino-5-metil-6-ciano-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

Se disolvieron en tolueno anhidro (0,06M), mientras se agitaba bajo una atmósfera de argón en una probeta de cierre hermético, *tert*-butiléster de ácido 8-bromo-5-metil-6-ciano-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (1,0 eq.), 2,4-dimetoxianilina (1,33 eq.) y NaOt-Bu (2,4 eq.). Se desgasificó la mezcla con argón durante 30 min. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,01 eq.) y 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (0,03 eq.); se cerró herméticamente la reacción y se calentó a 85°C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho corto de dos capas de tierra de diatomeas y gel de sílice, y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, EtOAc al 10-50%/hexanos) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 6-ciano-8-amilamino-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico. Se disolvió el compuesto intermedio en CH₂Cl₂/TFA (4/1) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y luego basificó con K₂CO₃. Se extrajo la solución con CH₂Cl₂, luego se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante CLAR prep. de fase inversa para proporcionar sal TFA de 8-amilamino-5-metil-6-ciano-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol.

Ejemplo 172

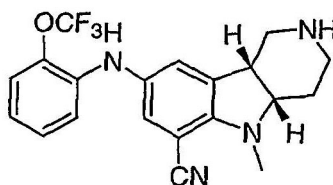
(4aS,9bR)-8-(2-Metoxi-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (67 mg; 62%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2-metoxi-anilina (40 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,58 (s.a., 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,83-6,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,28 (m, 4H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 2H); EM (APCI) *m/z* 335 [C₂₀H₂₂N₄O + H]⁺.

Ejemplo 173

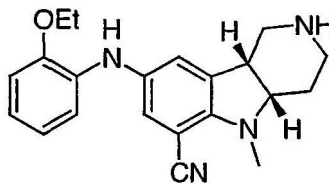
(4aS,9bR)-5-Metil-8-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (15 mg; 12%) en forma de un sólido de color tostado usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2-trifluorometoxianilina (58 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,59 (s.a., 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 3,91-3,29 (m, 4H), 3,18-2,98 (m, 4H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H); EM (APCI) *m/z* 389 [C₂₀H₁₉F₃N₄O + H]⁺.

Ejemplo 174

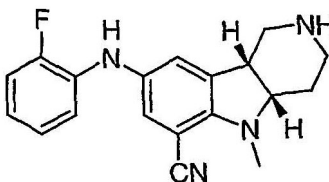
(4aS,9bR)-8-(2-Etoxi-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (15 mg; 13%) en forma de un sólido amarillo anaranjado usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2-etoxi-anilina (45 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,58 (s.a., 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98–6,92 (m, 3H), 6,81–6,78 (m, 2H), 4,03 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85–3,28 (m, 5H), 3,18–2,98 (m, 4H), 2,80–2,70 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 2H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H); EM (APCI) m/z 349 [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 175

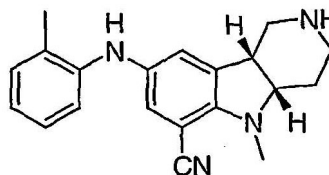
(4aS,9bR)-8-(2-Fluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (45 mg; 43%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2-fluoroanilina (36 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,60 (s.a., 1H), 7,80 (s.a., 1H), 7,24–7,23 (m, 1H), 7,20–6,98 (m, 3H), 6,91–6,90 (m, 1H), 6,88–6,80 (m, 1H), 3,61–3,28 (m, 4H), 3,14–2,97 (m, 4H), 2,80–2,70 (m, 1H), 2,10–1,98 (m, 2H); EM (IES) m/z 323 [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 176

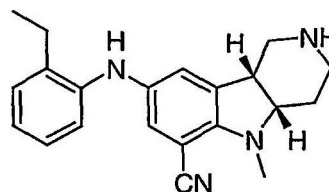
(4aS,9bR)-5-Metil-8-o-tolilamino-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (67 mg; 62%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2-metilanilina (35 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,60 (s.a., 1H), 7,23–7,12 (m, 3H), 7,10–7,03 (m, 1H), 6,98–6,93 (m, 1H), 6,84–6,80 (m, 2H), 3,61–3,33 (m, 4H), 3,18–3,09 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,78–2,70 (m, 1H), 2,20–1,93 (m, 5H); EM (APCI) m/z 319 [$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 177

(4aS,9bR)-8-(2-Etil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo

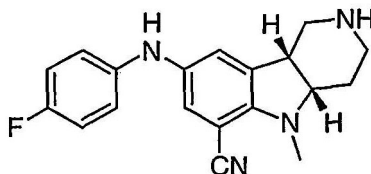


Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (70 mg; 63%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2-etilanilina (40 mg;

0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s.a., 1H), 7,34–7,17 (m, 3H), 7,11–7,05 (m, 1H), 6,99–6,96 (m, 1H), 6,92–6,87 (m, 1H), 6,81–6,80 (m, 1H), 4,20–3,91 (m, 1H), 3,55–3,49 (m, 1H), 3,39–3,28 (m, 2H), 3,13–3,09 (m, 1H), 3,02–3,00 (m, 3H), 2,75–2,49 (m, 3H), 2,14–1,93 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); EM (APCI) m/z 333 [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4 + \text{H}$] $^+$.

5 **Ejemplo 178**

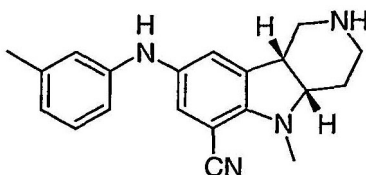
(4aS,9bR)-8-(4-Fluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (49 mg; 47%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 4-fluoroanilina (36 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s.a., 1H), 7,90 (s.a., 1H), 7,25–7,24 (m, 1H), 7,08–7,01 (m, 2H), 6,95–6,91 (m, 3H), 3,68–3,30 (m, 4H), 3,18–2,99 (m, 4H), 2,80–2,72 (m, 1H), 2,11–1,99 (m, 2H); EM (APCI) m/z 323 [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 179

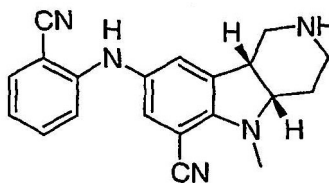
(4aS,9bR)-5-Metil-8-m-tolilamino-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (61 mg; 58%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 3-metilanilina (35 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s.a., 1H), 7,90 (s.a., 1H), 7,30–7,29 (m, 1H), 7,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,97–6,96 (m, 1H), 6,72–6,70 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,60–3,29 (m, 4H), 3,20–3,11 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,81–2,73 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,12–1,97 (m, 2H); EM (APCI) m/z 319 [$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 180

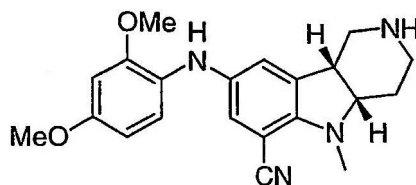
(4aS,9bR)-8-(2-Ciano-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (7 mg; 10%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 62 mg; 0,116 mmol), 2-cianoanilina (24 mg; 0,21 mmol) y CS_2CO_3 (118 mg; 0,36 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s.a., 1H), 8,31 (s, 1H), 7,60–7,58 (m, 1H), 7,48–7,40 (m, 1H), 7,33–7,32 (m, 1H), 7,10–7,09 (m, 1H), 7,00–6,98 (m, 1H), 6,90–6,84 (m, 1H), 3,72–3,29 (m, 4H), 3,12–3,00 (m, 4H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,04–2,00 (m, 2H); EM (IES) m/z 330 [$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 181

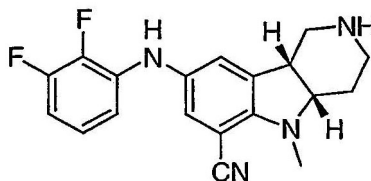
(4aS,9bR)-8-(2,4-Dimetoxi-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (25 mg; 21%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,4-dimetoxianilina (51 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 6,96–6,90 (m, 3H), 6,62–6,51 (m, 1H), 6,43–6,39 (m, 1H), 5,51 (s.a., 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,48–3,45 (m, 1H), 3,13–3,02 (m, 5H), 2,89–2,86 (m, 2H), 2,67–2,61 (m, 1H), 1,90–1,87 (m, 2H); EM (APCI) m/z 365 [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 182

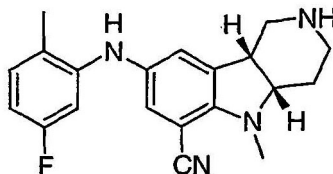
(4aS,9bR)-8-(2,3-Difluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (12 mg; 11%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,3-difluoro-anilina (42 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,09–7,08 (m, 1H), 7,04–7,03 (m, 1H), 6,92–6,89 (m, 1H), 6,70–6,59 (m, 2H), 5,62 (s.a., 1H), 3,61–3,59 (m, 1H), 3,34–3,29 (m, 1H), 3,18–3,11 (m, 4H), 3,03–2,90 (m, 2H), 2,71–2,63 (m, 1H), 2,11–1,82 (m, 2H); EM (APCI) m/z 341 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 183

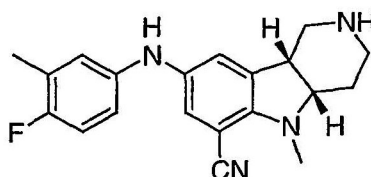
(4aS,9bR)-8-(5-Fluoro-2-metil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (28 mg; 25%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 5-fluoro-2-metilanilina (41 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,07–6,98 (m, 3H), 6,55–6,45 (m, 2H), 5,20 (s.a., 1H), 3,57–3,55 (m, 1H), 3,18–3,08 (m, 5H), 2,92–2,88 (m, 2H), 2,72–2,68 (m, 1H), 2,18–1,92 (m, 5H); EM (APCI) m/z 337 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 184

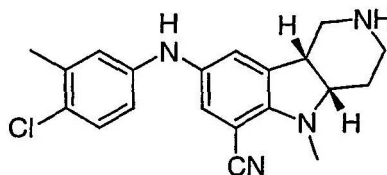
(4aS,9bR)-8-(4-Fluoro-3-metil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (25 mg; 23%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 4-fluoro-3-metilanilina (41 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆) δ9,46 (s.a., 1H), 7,09–7,08 (m, 1H), 7,05–7,04 (m, 1H), 6,97–6,73 (m, 3H), 3,61–3,29 (m, 4H), 3,18–2,91 (m, 3H), 2,69–2,58 (m, 2H), 2,37–2,16 (m, 5H); EM (APCI) *m/z* 337 [C₂₀H₂₁FN₄ + H]⁺.

Ejemplo 185

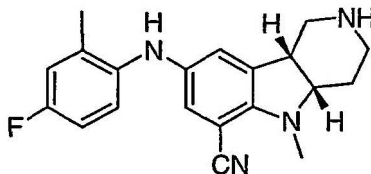
(4aS,9bR)-8-(4-Cloro-3-metil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (15 mg; 13%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 4-cloro-3-metilanilina (46 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,58 (s.a., 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29–7,28 (m, 1H), 7,20–7,17 (m, 1H), 6,98–6,97 (m, 1H), 6,85–6,84 (m, 1H), 6,76–6,73 (m, 1H), 3,62–3,30 (m, 4H), 3,19–3,01 (m, 4H), 2,80–2,71 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11–2,00 (m, 2H); EM (APCI) *m/z* 353 [C₂₀H₂₁CIN₄ + H]⁺.

Ejemplo 186

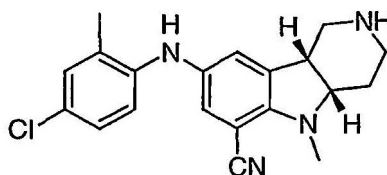
(4aS,9bR)-8-(4-Fluoro-2-metil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (8 mg; 7%) en forma de un sólido de color tostado usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 4-fluoro-2-metilanilina (41 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,65 (s.a., 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10–6,91 (m, 3H), 6,71–6,70 (m, 1H), 6,59 (s.a., 1H), 3,55–3,30 (m, 4H), 3,20–2,98 (m, 4H), 2,77–2,68 (m, 1H), 2,21–1,92 (m, 5H); EM (APCI) *m/z* 337 [C₂₀H₂₁FN₄ + H]⁺.

Ejemplo 187

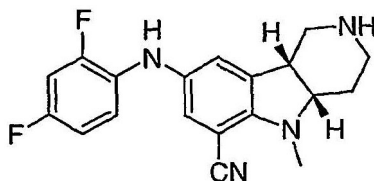
(4aS,9bR)-8-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (75 mg; 65%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 4-cloro-2-metilanilina (46 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,58 (s.a., 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19–7,18 (m, 2H), 7,10–7,07 (m, 1H), 6,92–6,90 (m, 2H), 3,80–3,52 (m, 2H), 3,42–3,31 (m, 2H), 3,20–3,09 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,79–2,70 (m, 1H), 2,20–1,97 (m, 5H); EM (APCI) *m/z* 353 [C₂₀H₂₁CIN₄ + H]⁺.

Ejemplo 188

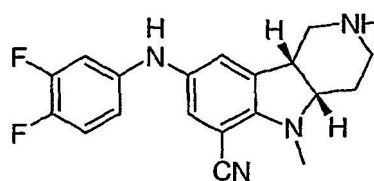
(4aS,9bR)-8-(2,4-Difluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



5 Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (52 mg; 47%) en forma de un sólido verde claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,4-difluoro-anilina (42 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ8,57 (s.a., 1H), 7,78 (s, 1H), 7,29–7,06 (m, 3H), 6,92–6,89 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,89–3,48 (m, 2H), 3,38–3,29 (m, 2H), 3,19–3,07 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,73–2,69 (m, 1H), 2,10–1,98 (m, 2H); EM (APCI) *m/z* 341 [C₁₉H₁₈F₂N₄ + H]⁺.

Ejemplo 189

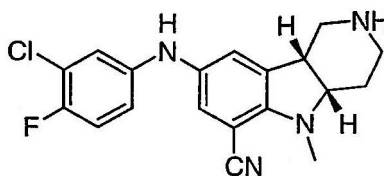
(4aS,9bR)-8-(3,4-Difluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



15 Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (52 mg; 47%) en forma de un sólido verde claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 3,4-difluoro-anilina (42 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ8,60 (s.a., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,31–7,18 (m, 2H), 7,00–6,98 (m, 1H), 6,89–6,80 (m, 1H), 6,70–6,63 (m, 1H), 4,03–3,58 (m, 2H), 3,49–3,32 (m, 2H), 3,20–3,00 (m, 4H), 2,89–2,78 (m, 1H), 2,10–2,01 (m, 2H); EM (APCI) *m/z* 341 [C₁₉H₁₈F₂N₄ + H]⁺.

Ejemplo 190

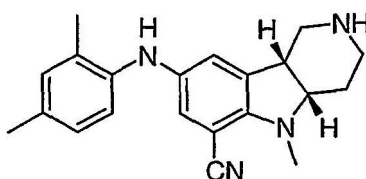
25 **(4aS,9bR)-S-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**



30 Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (53 mg; 44%) en forma de un sólido verde claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 3-cloro-4-fluoroanilina (48 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ8,59 (s.a., 1H), 8,10–8,06 (m, 1H), 7,33–7,19 (m, 2H), 7,03–6,94 (m, 2H), 6,87–6,84 (m, 1H), 3,78–3,30 (m, 4H), 3,19–3,00 (m, 4H), 2,85–2,77 (m, 1H), 2,09–1,99 (m, 2H); EM (APCI) *m/z* 357 [C₁₉H₁₈ClF₂N₄ + H]⁺.

Ejemplo 191

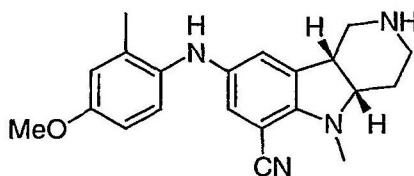
(4aS,9bR)-8-(2,4-Dimetil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (60 mg; 54%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,4-dimetil-anilina (44 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,64 (s.a., 1H), 7,18 (s.a., 1H), 7,10–7,09 (m, 1H), 7,01–7,00 (m, 1H), 6,91–6,90 (m, 2H), 6,60–6,59 (m, 1H), 4,02–3,82 (m, 1H), 3,53–3,48 (m, 1H), 2,39–3,31 (m, 2H), 3,19–3,11 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,74–2,62 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,13–1,95 (m, 5H); EM (APCI) m/z 333 $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4 + \text{H}]^+$.

Ejemplo 192

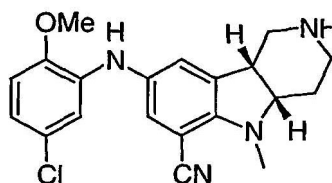
(4aS,9bR)-8-(4-Metoxi-2-metil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (82 mg; 72%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 4-metoxi-2-metilanilina (45 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,59 (s.a., 1H), 7,11 (s.a., 1H), 6,97–6,90 (m, 2H), 6,80–6,79 (m, 1H), 6,71–6,70 (m, 1H), 6,51–6,50 (m, 1H), 3,79–3,41 (m, 5H), 3,34–3,25 (m, 2H), 3,19–3,08 (m, 1H), 3,02–2,97 (m, 3H), 2,70–2,62 (m, 1H), 2,12–1,96 (m, 5H); EM (APCI) m/z 349 $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 193

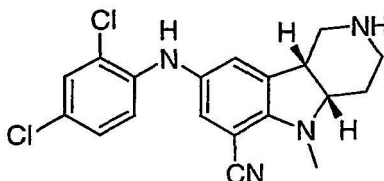
(4aS,9bR)-8-(5-Cloro-2-metoxi-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (74 mg; 60%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 5-cloro-2-metoxianilina (52 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,59 (s.a., 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35–7,34 (s, 1H), 7,08–7,07 (s, 1H), 6,96–6,93 (m, 1H), 6,80–6,74 (m, 2H), 3,83–3,52 (m, 5H), 3,48–3,28 (m, 2H), 3,19–2,98 (m, 4H), 2,82–2,71 (m, 1H), 2,18–1,98 (m, 2H); EM (APCI) m/z 369 $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 194

(4aS,9bR)-8-(2,4-Dicloro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (45 mg; 37%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,4-dicloro-anilina (53 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,58 (s.a., 1H), 7,63–7,62 (m, 1H), 7,51–

7,52 (m, 1H), 7,31–7,30 (m, 1H), 7,20–7,18 (m, 1H), 7,10–7,08 (m, 1H), 6,98–6,97 (m, 1H), 3,80–3,62 (m, 1H), 3,49–3,30 (m, 3H), 3,18–3,01 (m, 4H), 2,88–2,79 (m, 1H), 2,07–1,99 (m, 2H); EM (IES) m/z 373 [$C_{19}H_{18}Cl_2N_4 + H$]⁺.

Ejemplo 195

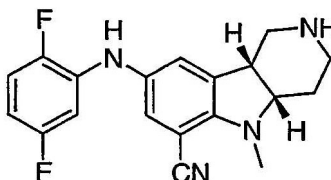
(4aS,9bR)-8-(2,5-Dimetil-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (70 mg; 64%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,5-dimetil-anilina (53 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ8,54 (s.a., 1H), 7,15–7,13 (m, 2H), 7,02–7,00 (m, 1H), 6,80–6,75 (m, 2H), 6,66–6,63 (m, 1H), 3,54–3,52 (m, 1H), 3,40–3,30 (m, 3H), 3,19–3,13 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08–1,93 (m, 2H); EM (IES) m/z 333 [$C_{21}H_{24}N_4 + H$]⁺.

Ejemplo 196

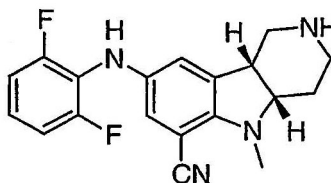
(4aS,9bR)-8-(2,5-Difluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (27 mg; 24%) en forma de un sólido verde claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,5-difluoro-anilina (53 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ8,59 (s.a., 1H), 8,01 (s.a., 1H), 7,38–7,37 (m, 1H), 7,21–7,12 (m, 1H), 7,05–7,04 (m, 1H), 6,69–6,62 (m, 1H), 6,60–6,54 (m, 1H), 3,69–3,31 (m, 4H), 3,19–3,00 (m, 4H), 2,89–2,81 (m, 1H), 2,11–2,05 (m, 2H); EM (IES) m/z 341 [$C_{19}H_{18}F_2N_4 + H$]⁺.

Ejemplo 197

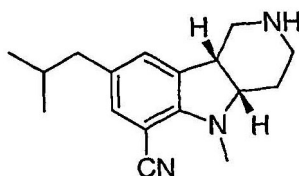
(4aS,9bR)-8-(2,6-Difluoro-fenilamino)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



Mediante el procedimiento general anteriormente descrito, se preparó el compuesto del título (10 mg; 9%) en forma de un sólido amarillo usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 100 mg; 0,25 mmol), 2,6-difluoro-anilina (53 mg; 0,33 mmol) y NaOt-Bu (56 mg; 0,59 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ8,59 (s.a., 1H), 7,81 (s, 1H), 7,12–7,08 (m, 3H), 6,92–6,90 (m, 1H), 6,58–6,57 (m, 1H), 3,50–3,29 (m, 4H), 3,20–3,11 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,70–2,62 (m, 1H), 2,18–1,92 (m, 2H); EM (IES) m/z 341 [$C_{19}H_{18}F_2N_4 + H$]⁺.

Ejemplo 198

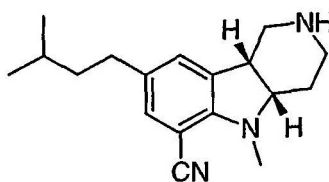
(4aS,9bR)-8-Iso-butil-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



- 5 Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (13 mg; 48%) en forma de un aceite amarillo claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), iso-butil-bromuro de cinc (0,5M en THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 270 (base, M+H).

Ejemplo 199

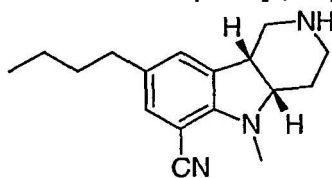
- 10 **(4aS,9bR)-5-Metil-8-(3-metil-butil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**



- 15 Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (11 mg; 39%) en forma de un aceite amarillo claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), 3-metil-butilbromuro de cinc (0,5M en THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 284 (base, M+H).

Ejemplo 200

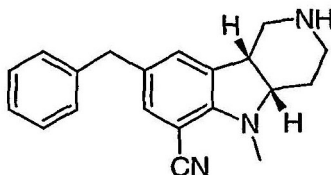
- 20 **(4aS,9bR)-8-Butil-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**



- 25 Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (8 mg; 30%) en forma de un aceite amarillo claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), *n*-butilbromuro de cinc (0,5M en THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 270 (base, M+H).

Ejemplo 201

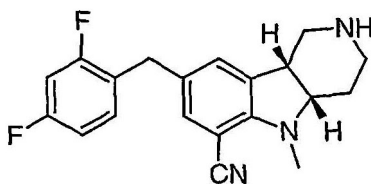
- 30 **(4aS,9bR)-8-Bencil-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**



- 35 Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (25 mg; 83%) en forma de un aceite amarillo claro usando *terc*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), bencilbromuro de cinc (0,5M en THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 304 (base, M+H).

Ejemplo 202

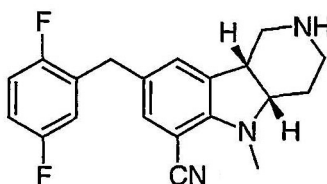
- 40 **(4aS,9bR)-8-(2,4-Difluoro-bencil)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**



5 Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (20 mg; 59%) en forma de un aceite amarillo claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), 2,4-difluoro-bencilbrouro de cinc (0,5M in THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 340 (base, M+H).

10 **Ejemplo 203**

(4aS,9bR)-8-(2,5-Difluoro-bencil)-5-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



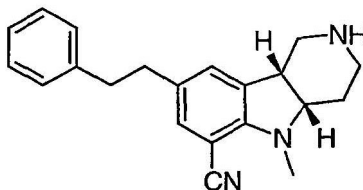
15

Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (18 mg; 53%) en forma de un aceite amarillo claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), 2,5-difluoro-bencilbromuro de cinc (0,5M in THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 340 (base, M+H).

20

Ejemplo 204

(4aS,9bR)-5-Metil-8-fenetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



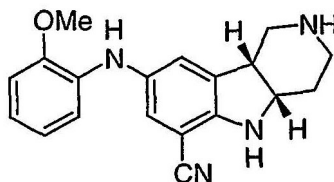
25

Mediante el procedimiento general de los Ejemplos 127–146, se preparó el compuesto del título (8 mg; 25%) en forma de un aceite amarillo claro usando *tert*-butiléster de ácido (4aS,9bR)-8-bromo-6-ciano-5-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-pirido[4,3-b]indol-2-carboxílico (Ejemplo 158, 40 mg; 0,10 mmol), fenetilbromuro de cinc (0,5M en THF, 2,5 equivalentes molares) y Pd(PPh₃)₄ (0,06 equivalentes molares). EM (IES): 318 (base, M+H).

30

Ejemplo 205

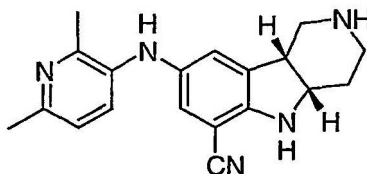
cis-(4a,9b)-8-(2-Metoxi-fenilamino)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1R-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo



35

Mediante el procedimiento general de preparación de *cis*-(4a,9b)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento B), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 mg; 24%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 151, 187 mg; 0,45 mmol), 1-bromo-2-metoxi-benceno (84 mg; 0,45 mmol) y NaOtBu (87 mg; 0,9 mmol). EM (IES): 321 (Base M+H).

40

Ejemplo 206**(4aS,9bR)-8-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carbonitrilo**

5

Mediante el procedimiento general de preparación de *cis*-(4a,9b)-(5-metil-6-trifluorometil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-piridin-3-il-amina (Procedimiento B), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 mg; 24%) a partir de *tert*-butiléster de ácido *cis*-(4a,9b)-8-amino-6-ciano-3,4,4a,9b-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxílico (Ejemplo 151, 187 mg; 0,45 mmol), 3-bromo-2,6-dimetil-piridina (84 mg; 0,45 mmol) y Cs₂CO₃ (293 mg; 0,9 mmol). EM (IES): 320 (Base M+H).

10

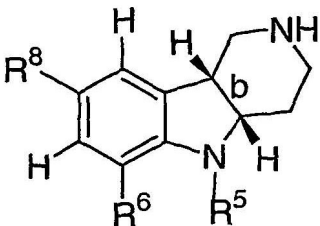
TABLA 1

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	R ⁸	b	R ¹
1	H	MeS-	Br	cis	H
2	Me	MeS-	Br	cis	H
7	Me	4-Me-Ph-S-	Br	trans	Me
8	Me	4-Me-Ph-S-	Br	Cis	Me
9	Me	4-Me-Ph-S-	Ph-S-	trans	Me
10	Boc	Me-	Br	Cis	Boc
11	Boc	Me-	Br	4aS,9bR	Boc
12	Boc	Me-	H ₂ N-	4aS,9bR	Boc
24	H	F ₃ C-	Br	Cis	Boc
25	H	F ₃ C-	Br	4aS,9bR	Boc
38	Me	F ₃ C-	Br	Cis	Boc
39	Me	F ₃ C-	Br	4aS,9bR	Boc
64	Me	F ₃ C-	OH	Cis	Boc
65	Me	F ₃ C-	OH	4aS,9bR	Boc
66	Me	F ₃ C-	OH	Cis	H
67	Me	F ₃ C-	OH	4aS,9bR	H
83	Me	F ₃ C-	H ₂ N	Cis	Boc

(continuación)

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	R ⁸	b	R ¹
84	Me	F ₃ C–	H ₂ N	4aS,9bR	Boc
85	Me	F ₃ C–	H ₂ N	Cis	H
86	Me	F ₃ C–	H ₂ N	4aS,9bR	H
141	H	F ₃ C–	F–	Cis	H
142	H	F ₃ C–	Me–	Cis	H
143	H	F ₃ C–	OMe–	Cis	H
144	H	NC–	Br	Cis	Boc
145	Boc	NC–	Br	Cis	Boc
146	H	NC–	Br	Cis	H
147	H	NC–	Br	4aS,9bR	Boc
148	Boc	NC–	Br	4aS,9bR	Boc
149	H	NC–	Br	4aS,9bR	H
150	Me	NC–	Br	Cis	Boc
151	Me	NC–	Br	Cis	H
152	Me	NC–	Br	4aS,9bR	Boc
153	Me	NC–	Br	4aS,9bR	H
154	Me	NC–	H ₂ N–	Cis	Boc
155	Me	NC–	H ₂ N–	Cis	H
156	Me	NC–	H ₂ N–	4aS,9bR	Boc
157	Me	NC–	H ₂ N–	4aS,9bR	H

TABLA 2

				
Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	b	R ⁸
3	H	MeS–	cis	–NH ₂
4	H	MeS–	cis	Ph–NH–
5	H	MeS–	cis	4–F–Ph–NH–
6	H	MeS–	cis	2–Me–4–MeO–Ph–NH–
13	H	Me–	4aS,9bR	2,3–diCl–Ph–NH–
14	H	Me–	4aS,9bR	3,4–diCl–Ph–NH–
15	H	Me–	4aS,9bR	3–Cl–4–Me–Ph–NH–
16	H	Me–	4aS,9bR	2,4–diCl–Ph–NH–
17	H	Me–	4aS,9bR	2,6–diCl–Ph–NH–
18	H	Me–	4aS,9bR	2,4–diF–Ph–NH–
19	H	Me–	4aS,9bR	2–MeO–5–Me–Ph–NH–
20	H	Me–	4aS,9bR	3–Cl–4–CN–Ph–NH–
21	H	Me–	4aS,9bR	2–F–4–Cl–Ph–NH–
22	H	Me–	4aS,9bR	2–F–5–CF ₃ –Ph–NH–
23	H	Me–	4aS,9bR	2–Cl–5–CF ₃ –Ph–NH–
26	H	F ₃ C–	Cis	Ciclohexil–NH–
27	H	F ₃ C–	Cis	Me ₂ CH ₂ CH(CH ₃)–NH–
28	H	F ₃ C–	Cis	Bencil–NH–
29	H	F ₃ C–	Cis	l–Fenil–etil–NH–
30	H	F ₃ C–	Cis	2–Me–Bencil–NH–
31	H	F ₃ C–	Cis	2–OMe–Bencil–NH–
32	H	F ₃ C–	Cis	2–Cl–6–F–Bencil–NH–
33	H	F ₃ C–	Cis	4–t–Bu–Bencil–NH–
34	H	F ₃ C–	Cis	3–Me–Bencil–NH–
35	H	F ₃ C–	Cis	4–Me–Bencil–NH–
36	H	F ₃ C–	Cis	2,5–diMe–Bencil–NH–
37	H	F ₃ C–	Cis	2–F–4–CF ₃ –Bencil–NH–

(continuación)

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	b	R ⁸
40	Me	F ₃ C–	Cis	Ciclohexil–NH–
41	Me	F ₃ C–	Cis	Bencil–NH–
42	Me	F ₃ C–	Cis	2–CF ₃ –Bencil–NH–
43	Me	F ₃ C–	Cis	1–Fenil–etil–NH–
44	Me	F ₃ C–	Cis	(s)1–ciclohexil–etil–NH–
45	Me	F ₃ C–	Cis	Exo–biciclo[2,2,1]hept–2–il–NH–
46	Me	F ₃ C–	Cis	(S)–2–Fenil–propil–NH–
47	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–SMe–Ph–NH–
48	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–Et–Ph–NH–
49	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–OMe–5–Me–Ph–NH–
50	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	Ph–NH
51	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–F–Ph–NH–
52	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–F–Ph–NH–
53	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	4–F–Ph–NH–
54	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–OEt–Ph–NH–
55	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–Me–Ph–NH–
56	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–F–4–Me–Ph–NH–
57	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–Cl–4–F–Ph–NH–
58	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	4–F–3–Me–Ph–NH–
59	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	4–Cl–3–Me–Ph–NH–
60	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–OMe–Ph–NH–
61	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2,6–diMe–Ph–NH–
62	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2,4–diF–Ph–NH–
63	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2,6–diF–Ph–NH–
68	Me	F ₃ C–	Cis	Ciclopropilmetoxi–
69	Me	F ₃ C–	Cis	Ciclopentilmetoxi–
70	Me	F ₃ C–	Cis	3–me–butoxi–
71	Me	F ₃ C–	Cis	<i>n</i> –propoxi–
72	Me	F ₃ C–	Cis	<i>n</i> –butoxi–
73	Me	F ₃ C–	Cis	3,3–diMe–butoxi–
74	Me	F ₃ C–	Cis	Ciclobutilmetoxi–
75	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	2–Pi–metoxi–

(continuación)

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	b	R ⁸
76	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–Pi–metoxi–
77	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	4–Pi–metoxi–
78	Me	F ₃ C–	Cis	2–Me–Ph–O–
79	Me	F ₃ C–	Cis	2,5–diMe–Ph–O–
80	Me	F ₃ C–	Cis	2–CN–Ph–O–
81	Me	F ₃ C–	Cis	4–CN–Ph–O–
82	Me	F ₃ C–	Cis	2–OMe–Ph–O–
87	Me	F ₃ C–	Cis	3–Pi–NH–
88	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–Cl–Pi)–NH–
89	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–CN–Pi)–NH–
90	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(2–CN–Pi)–NH–
91	Me	F ₃ C–	Cis	3–(4–OMe–Pi)–NH–
92	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(4–OMe–Pi)–NH–
93	Me	F ₃ C–	Cis	3–(4–F–Pi)–NH–
94	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(4–OMe–Pi)–NH–
95	Me	F ₃ C–	Cis	3–(4–CN–Pi)–NH–
96	Me	F ₃ C–	Cis	3–(5–CN–Pi)–NH–
97	Me	F ₃ C–	Cis	3–(5–COOMe–Pi)–NH–
98	Me	F ₃ C–	Cis	3–(5–COOEt–Pi)–NH–
99	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(2–OMe–Pi)–NH–
100	Me	F ₃ C–	Cis	3–(4–Cl–Pi)–NH–
101	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(4–Cl–Pi)–NH–
102	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–OEt–Pi)–NH–
103	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2,4–diOMe–Pi)–NH–
104	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(2,4–diOMe–Pi)–NH–
105	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2,4–diCl–Pi)–NH–
106	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–CN–6–Me–Pi)–NH–
107	Me	F ₃ C–	Cis	3–(4–F–5–Me–Pi)–NH–
108	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	3–(4–F–5–Me–Pi)–NH–
109	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2,5–diCl–Pi)–NH–
110	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–CN–5–OMe–Pi)–NH–

(continuación)

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	b	R ⁸
111	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–OMe–4–Me–Pi)–NH–
112	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–Me–4–Cl–Pi)–NH–
113	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–CN–4–Me–Pi)–NH–
114	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2,4–diMe–Pi)–NH–
115	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–I–PrO–4–Me–Pi)–NH–
116	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–EtO–4–Me–Pi)–NH–
117	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–EtO–6–Me–Pi)–NH–
118	Me	F ₃ C–	Cis	3–(2–EtO–4–Me–Pi)–NH–
119	Me	F ₃ C–	Cis	2–(4–Me–Pi)–NH–
120	Me	F ₃ C–	Cis	2–(3–Me–4–Br–Pi)–NH–
121	Me	F ₃ C–	Cis	2–Et–butil–
122	Me	F ₃ C–	Cis	bencil–
123	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	bencil–
124	Me	F ₃ C–	Cis	Ciclohex–
125	Me	F ₃ C–	Cis	2–CN–bencil–
126	Me	F ₃ C–	Cis	2–Et–butil–
127	Me	F ₃ C–	Cis	3–CN–propil–
128	Me	F ₃ C–	Cis	isobutil–
129	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	isobutil–
130	Me	F ₃ C–	Cis	<i>terc</i> –butil–
131	Me	F ₃ C–	Cis	1–Et–propil–
132	Me	F ₃ C–	Cis	<i>n</i> –propil–
133	Me	F ₃ C–	Cis	<i>n</i> –butil–
134	Me	F ₃ C–	4aS,9bR	<i>n</i> –butil
135	Me	F ₃ C–	Cis	<i>n</i> –pencil–
136	Me	F ₃ C–	Cis	3–CN–bencil–
137	Me	F ₃ C–	Cis	fenetil–
138	H	F ₃ C–	Cis	2–Et–butil–
139	H	F ₃ C–	Cis	3–Me–butil–
140	H	F ₃ C–	Cis	bencil–
158	Me	NC–	Cis	3–(2–OMe–Pi)–NH–
159	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2–OMe–Pi)–NH–

(continuación)

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	b	R ⁸
160	Me	NC–	4aS,9bR	3–Pi–NH–
161	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2–CN–Pi)–NH–
162	Me	NC–	4aS,9bR	3–(6–CF ₃ –Pi)–NH–
163	Me	NC–	4aS,9bR	3–(4–CF ₃ –Pi)–NH–
164	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2–OEt–Pi)–NH–
165	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2–iOPr–Pi)–NH–
166	Me	NC–	4aS,9bR	3–(4–Cl–Pi)–NH–
167	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2,5–diCl–Pi)–NH–
168	Me	NC–	4aS,9bR	3–(4–F–5–Me–Pi)–NH–
169	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2–OMe–5–Me–Pi)–NH–
170	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2–Cl–4–CF ₃ –Pi)–NH–
171	Me	NC–	4aS,9bR	3–(2,4–diCl–6–CF ₃ –Pi)–NH–
172	Me	NC–	4aS,9bR	2–OMe–Ph–NH–
173	Me	NC–	4aS,9bR	2–OCF ₃ –Ph–NH–
174	Me	NC–	4aS,9bR	2–OEt–Ph–NH–
175	Me	NC–	4aS,9bR	2–F–Ph–NH–
176	Me	NC–	4aS,9bR	2–Me–Ph–NH–
177	Me	NC–	4aS,9bR	2–Et–Ph–NH–
178	Me	NC–	4aS,9bR	4–F–Ph–NH–
179	Me	NC–	4aS,9bR	3–Me–Ph–NH–
180	Me	NC–	4aS,9bR	2–CN–Ph–NH–
181	Me	NC–	4aS,9bR	2,4–diOMe–Ph–NH–
182	Me	NC–	4aS,9bR	2,3–diF–Ph–NH–
183	Me	NC–	4aS,9bR	2–Me–5–F–Ph–NH–
184	Me	NC–	4aS,9bR	3–Me–4–F–Ph–NH–
185	Me	NC–	4aS,9bR	3–Me–4–Cl–Ph–NH–
186	Me	NC–	4aS,9bR	2–Me–4–F–Ph–NH–
187	Me	NC–	4aS,9bR	2–Me–4–Cl–Ph–NH–
188	Me	NC–	4aS,9bR	2,4–diF–Ph–NH–
189	Me	NC–	4aS,9bR	2,4–diF–Ph–NH
190	Me	NC–	4aS,9bR	3–Cl–4–F–Ph–NH–
191	Me	NC–	4aS,9bR	2,4–diMe–Ph–NH–

(continuación)

Ej. n.º	R ⁵	R ⁶	b	R ⁸
192	Me	NC–	4aS,9bR	2–Me–4–OMe–Ph–NH–
193	Me	NC–	4aS,9bR	2–OMe–5–Cl–Ph–NH–
194	Me	NC–	4aS,9bR	2,4–diCl–Ph–NH–
195	Me	NC–	4aS,9bR	2,5–diMe–Ph–NH–
196	Me	NC–	4aS,9bR	2,5–diF–Ph–NH–
197	Me	NC–	4aS,9bR	2,6–diF–Ph–NH–
198	Me	NC–	4aS,9bR	Isobutil–
199	Me	NC–	4aS,9bR	3–Me–butil–
200	Me	NC–	4aS,9bR	<i>n</i> –butil–
201	Me	NC–	4aS,9bR	bencil–
202	Me	NC–	4aS,9bR	2,4–diF–bencil–
203	Me	NC–	4aS,9bR	2,5–diF–bencil–
204	Me	NC–	4aS,9bR	Fenetil–
205	H	NC–	Cis	2–OMe–Ph–NH–
206	H	NC–	Cis	3–(2,4–diMe–Pi)–NH

Utilidades y combinaciones**Utilidades**

- 5 Los compuestos de la presente invención son moduladores de 5HT_{2C}, e incluyen compuestos que son, por ejemplo, agonistas selectivos, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor 5HT_{2C}. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con la actividad del receptor 5HT_{2C}. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor 5HT_{2C}, y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor 5HT_{2C}.

10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente, a seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos que incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos y de la alimentación, así como afecciones asociadas con trastornos metabólicos (p.ej., obesidad, diabetes, arterosclerosis, hipertensión, enfermedad del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hemostasia anormal de la glucosa, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño, afecciones dislipídicas, bulimia nerviosa y trastornos de la alimentación compulsiva); dolor; trastornos del sueño y trastornos psiquiátricos, tales como abuso de sustancias, depresión, ansiedad, psicosis, manías y esquizofrenia.

20 Estos compuestos también se podrían usar para mejorar la función cognitiva (p.ej., el tratamiento de la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, pérdidas de memoria a corto plazo y trastornos de déficit de atención); trastornos neurodegenerativos (p.ej., enfermedad de Parkinson, apoplejía cerebral y traumatismo craneocerebral) e hipotensión (p.ej., hipotensión hemorrágica e inducida por endotoxinas). Estos compuestos se podrían usar para el tratamiento de la disfunción cardíaca (p.ej., asociada con la enfermedad valvular, el infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva); y la mejora de la función pulmonar global; rechazo a transplantes; artritis reumatoide; osteoartritis; fibromialgia; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria intestinal; lupus; enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T; psoriasis; asma; tiroiditis de Hashimoto; Síndrome de Guillain–Barre; cáncer, dermatitis por contacto; rinitis alérgica; y lesión

isquémica o por reperfusión. Estos compuestos también se podrían usar para el tratamiento de la disfunción sexual y la erectogénesis.

Los compuestos útiles en el tratamiento de los trastornos del apetito o de la motivación regulan el deseo de consumir azúcares, hidratos de carbono, alcohol o fármacos, y más generalmente, regulan el consumo de ingredientes con valor hedónico. En la presente descripción y en las reivindicaciones, se entiende que “trastornos del apetito” significa: trastornos asociados con una sustancia y, especialmente, con el abuso de una sustancia y/o la dependencia en una sustancia, trastornos de la alimentación, especialmente, aquéllos que tienen propensión a provocar un aumento de peso, independientemente de su origen, por ejemplo, la bulimia nerviosa y el antojo de comer dulces. Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor 5HT_{2C} para el tratamiento de la bulimia y la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes de tipo II (la diabetes no insulino-dependiente) o más generalmente, cualquier enfermedad que provoque al paciente un sobrepeso. El sobrepeso y la obesidad, según lo descrito en la presente memoria, se definen como un índice de masa corporal (kg/m²), por ejemplo, de al menos 26. Se puede deber a cualquier causa, ya sea genética o ambiental, incluyendo, la sobrealimentación y la bulimia, enfermedad del ovario poliquístico, craneofaringeoma, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, diabetes de tipo II, deficiencia de la hormona del crecimiento, Síndrome de Turner y otros estados patológicos caracterizados por una disminución de la actividad metabólica o del gasto energético. Como se usa con referencia a las utilidades descritas en la presente memoria, el término “tratar” o “tratamiento” engloba la prevención, el alivio parcial o la cura de la enfermedad o del trastorno. Además, se espera que el tratamiento de la obesidad prevenga la progresión de las secuelas médicas de la obesidad, tales como la arteriosclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos provocados por el abuso de sustancias, incluyendo la dependencia a sustancias o el abuso sin dependencia fisiológica. Las sustancias de abuso incluyen alcohol, anfetaminas (o sustancias del tipo de las anfetaminas), cafeína, cánnabis, cocaína, alucinógenos, sustancias inhaladas, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos del tipo de la fenciclidina), hipnóticos sedantes o benzodiacepinas, y otras sustancias (o sustancias desconocidas) y combinaciones de las anteriores. La expresión “trastornos provocados por el abuso de sustancias” también incluye fármacos; el síndrome por el abandono de la nicotina o el alcohol y la ansiedad inducida por sustancias o trastornos del humor que aparecen durante al abandono de sustancias.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de disminución de la memoria y trastornos cognitivos. La afección de reducción de la memoria se manifiesta como la imposibilidad de aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar la información aprendida con anterioridad. La disminución de la memoria es un síntoma primario de la demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, VIH, enfermedad cardiovascular, tal como isquemia o apoplejía, y traumatismo craneal, así como el declive cognitivo relacionado con la edad. Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y una alteración intelectual adicional al margen de la memoria. Los moduladores de 5HT_{2C} también pueden ser útiles en el tratamiento de alteraciones cognitivas relacionadas con los déficits de atención, tales como los trastornos de hiperactividad por déficit de atención.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la disfunción de los sistemas dopaminérgicos cerebrales, tales como la enfermedad de Parkinson y los trastornos provocados por el abuso de sustancias. La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento neurodegenerativo caracterizado por la bradiquinesia y el temblor.

Combinaciones

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solos o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados que incluyen: agentes antiobesidad; agentes antidiabéticos, inhibidores del apetito; agentes reductores del colesterol/lípidos, agentes potenciadores de la cognición, agentes usados para tratar la neurodegeneración, agentes usados para tratar afecciones respiratorias, agentes usados para tratar trastornos intestinales, agentes antiinflamatorios; agentes antiansiedad; antidepresivos; agentes antipsicóticos; sedantes; hipnóticos; agentes antihipertensivos; agentes antitumorales y analgésicos.

Tal o tales otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, simultáneamente a o después de la administración de los moduladores de 5HT_{2C} según la invención.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen la leptina y los agentes sensibilizantes a la leptina, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del péptido relacionado con agouti (AGRP), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de la melanina (MCHR), antagonistas del receptor secretor de la hormona del crecimiento (GHSR), antagonistas de la orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2, agonistas del factor liberador de la corticotropina, moduladores del receptor 3 de la histamina (H3), inhibidores de $\alpha 2$, moduladores de PPAR gamma, moduladores de PPAR delta, agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, según lo revelado en las patentes estadounidenses n.º 5.541.204; 5.770.615; 5.491.134; 5.776.983 y 5.488.064, un modulador beta del receptor tiroideo, tal como un ligando del receptor tiroideo según lo revelado en WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), un inhibidor de la lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), leptinérgicos, agentes moduladores de la adiponectina, antagonistas del receptor cannabinoide 1, tal como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay) y agentes liberadores de o inhibidores de la reabsorción de monoaminas, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, agentes inhibidores del apetito, tales como topiramato (Johnson & Johnson), Axokine (Regeneron).

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: insulina, que puede incluir formas de corta y de larga duración, así como formas orales e inhaladas, secretores de insulina o sensibilizadores a la insulina, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la aldosa-reductasa, agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinodionas, agonistas de PPAR α (tales como derivados de ácido fibrico), antagonistas o agonistas de PPAR δ , agonistas duales de PPAR α/γ , tales como los compuestos descritos en Bristol-Myers Squibb, patente estadounidense n.º 6.414.002, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DP4), tales como los compuestos descritos en Bristol-Myers Squibb, patentes estadounidenses n.º 6.395.767 y 6.573.287, inhibidores de SGLT2, tales como los compuestos descritos en Bristol-Myers Squibb, patentes estadounidenses n.º 6.414.126 y 6.515.117, inhibidores de la glucógeno-fosforilasa y/o meglitinidas, así como péptido insulina y/o 1 de tipo glucagón (GLP-1), y/o un inhibidor de PTP-1B (inhibidor de la proteína tirosina-fosfatasa-1B).

El agente antidiabético puede ser inhibidores de la glucoquinasa, inhibidores de 11 β HSD o agentes antihiperlipidémicos orales, que sean preferiblemente, una biguanida, tal como metformina o fenformina, o sus sales, preferiblemente, HCl de metformina. Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la presente invención se pueden emplear en una proporción en peso con respecto a la biguanida en el intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferiblemente, de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético también puede ser preferiblemente una sulfonilurea, tal como gliburida (también conocida como glibenclámda), glimepirida (revelada en la patente estadounidense n.º 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperlipidémicos que actúen sobre el canal dependiente de ATP de las células beta, siendo las preferidas gliburida y glipizida, que se pueden administrar en las mismas formas de dosificación o en diferentes formas de dosificación orales. El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa, tal como acarbosa (revelada en la patente estadounidense n.º 4.904.769) o miglitol (revelado en la patente estadounidense n.º 4.639.436), que se puede administrar en la misma o distintas formas de dosificación orales.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con un agonista de PPAR γ , tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u otros sensibilizadores a la insulina (que produzca un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con NIDDM), tal como troglitazona (Rezulin® de Warner-Lambert, revelada en la patente estadounidense n.º 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (revelado en la patente estadounidense n.º 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente, rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agentes antihiperlipidémicos o agentes usados para tratar la aterosclerosis. Un ejemplo de agente hipolipidémico sería un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.983.140; lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.231.938; pravastatina y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.346.227; simvastatina y compuestos relacionados según lo revelado en las patentes estadounidenses n.º 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, revelada en la patente estadounidense n.º 5.354.772; cerivastatina revelada en las patentes estadounidenses n.º 5.006.530 y 5,177,080; atorvastatina

revelada en las patentes estadounidenses n.º 4.681.893; 5.273.995; 5.385.929 y 5.686.104; pitavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104) o itavastatina) revelada en la patente estadounidense n.º 5.011.930; rosuvastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (visastatina (ZD-4522) revelada en la patente estadounidense n.º 5.260.440; y los compuestos de estatina relacionados revelados en la patente estadounidense n.º 5.753.675; 5 análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona según lo revelado en la solicitud PCT WO 86/03488; 6-[2-(pirrol-sustituido-1-il)-alquil]piran-2-onas y sus derivados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.647.576; SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido) dicloroacetato; análogos de imidazol de mevalonolactona según lo revelado en la solicitud PCT WO 86/07054; 10 derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfórico según lo revelado en la patente francesa n.º 2.596.393; pirrol 2,3-disustituido, furano y derivados de tiofeno según lo revelado en la solicitud de patente europea n.º 0221025; análogos de naftilo de mevalonolactona según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.686.237; octahidronaftalenos, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina) según lo revelado en la solicitud de patente europea n.º 0.142.146 A2, y derivados de quinolina y piridina revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.506.219 y 5.691.322. Además, en el documento GB 2205837, se revelan compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en la presente memoria.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos revelados en la patente estadounidense n.º 5.712.396; aquellos revelados por Biller *et al*, *J. Med. Chem.*, 1988, Vol. 31, N.º 10, pp 1869-1871, que incluyen (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos como, por ejemplo, los revelados en las patentes estadounidenses n.º 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., "Current Pharmaceutical Design", 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen los pirofosfatos terpenoides revelados por P. Ortiz de Montellano *et al*, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249; el análogo A de farnesil-difosfato y los análogos de presqualeno-pirofosfato (PSQ-PP) revelados por Corey y Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1291-1293; los fosfinilfosfonatos publicados por McClard, R.W. *et al*, J.A.C.S., 1987, 109, 5544, y los ciclopropanos publicados por Capson, T.L., *PhD dissertation*, junio de 1987, *Dept. Med. Chem. U of Utah*, Sumario, Índice, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen; derivados de pirrolidina según lo revelado por Sasyou, *et al*, WO 02/083636 y derivados de N-aril-amina cíclica sustituida revelados por Okada *et al*, WO 02/076973.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido fíbrico, agonistas de α PPAR, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.674.836, siendo los preferidos el probucol, fenilfibrato y gemfibrozil; secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sefadex (Secholex, Policexide) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipostatina (THL), istigmastanifos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277,082 y CL-283,546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.759.923; poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol en suero conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT (que también tenga actividad contra la aterosclerosis) tal como el revelado en "Drugs of the Future" 24, 9-15 (1999), (Avasimiba); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al*, *Atherosclerosis* (Shannon, Irel) (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB 100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfenyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al*, Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., "Inflammation: Mediators Pathways" (1995), 173-98, Editorial: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic *et al*, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout *et al*, *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62 o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), así como F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 y YIC-C8-434.

El agente hipolipidémico puede ser un suprarregulador de la actividad del receptor LDL, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly). El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción del colesterol, preferiblemente, SCH48461 (ezetimiba) de Schering-Plough, así como aquéllos revelados en "Atherosclerosis" 115, 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

- 5 El otro agente lipídico o agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia del colesterilo (CETP), tal como Torcetrapib® de Pfizer, así como los revelados en los documentos WO/0038722 y EP 818448 (Bayer) y EP 992496, y SC-744 y SC-795 de Pharmacia, así como CETi-1 y JTT-705.

- 10 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal, tal como el revelado en "Drugs of the Future", 24, 425-430 (1999). El inhibidor de la ATP citrato-liasa que se puede emplear en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, aquéllos revelados en la patente estadounidense n.º 5.447.954.

- 15 El otro agente lipídico también incluye un compuesto de fitoestrógeno, tal como el revelado en WO 00/30665, incluyendo proteína de semilla de soja aislada, concentrado de proteína de soja o harina de soja, así como una isoflavona, tal como genisteína, daidzeína, gliciteína o equol, o fitosteroles, fitostanol o tocotrienol, según lo revelado en el documento WO 2000/015201; un inhibidor de la absorción de la beta-lactama colesterol, tal como el revelado en el documento EP 675714; un suprarregulador del HDL, tal como un agonista de LXR, un agonista de PPAR α y/o un agonista de FXR; un promotor el catabolismo del LDL, tal como el descrito en el documento EP 1022272; un inhibidor del intercambio de protones de sodio, tal como el revelado en el documento DE 19622222; un inductor del receptor del LDL o un glucósido esteroideo, tal como el revelado en la patente estadounidense n.º 5.698.527 y en el documento GB 2304106; un antioxidante, tal como beta-caroteno, ácido ascórbico, α -tocoferol o retinol, según lo revelado en el documento WO 94/15592, así como vitamina C y un agente anti-homocisteína, tal como ácido fólico, un folato, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E; isoniazida según lo revelado en el documento WO 97/35576; un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa o un inhibidor de la lanosterol-desmetilasa, según lo revelado en el documento WO 97/48701; un agonista de PPAR δ para tratar la dislipidemia; o una proteína 1 de unión a elementos reguladores del estero (SREBP-1), según lo revelado en el documento WO 2000/050574, por ejemplo, un esfingolípido, tal como, por ejemplo, ACC, FAS, DGAT, MGAT, GPAT, AMP quinasa, CPT1 y SCD1. Los agentes dislipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fenilfibrato y Torcetrapib® de Pfizer, así como niacina y/o colestagel.

- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio (tipo L y tipo T; p.ej., diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (p.ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtrenona, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores ACE (p.ej., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (p.ej., losartán, irbesartán, valsartán, candasartán y talmisartán), antagonistas del receptor ET (p.ej., sitaxsentán, atrsentán y los compuestos revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/ATII (p.ej., los compuestos revelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopectidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (p.ej., omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

- 45 Los moduladores de 5HT_{2C} podrían ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades asociadas con la obesidad, incluyendo los trastornos del sueño. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes terapéuticos para tratar trastornos del sueño. Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de trastornos del sueño para usarlas en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen análogos de melatonina, agonistas del receptor de melatonina, agonistas ML 1 B. Los agonistas del receptor GABA A, tales como barbituratos (p.ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y talbutal), benzodiazepinas (p.ej., diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam y prazepam), incluyendo también específicamente triazolam (Halcion). Otros agentes para el tratamiento de los trastornos del sueño incluyen zolpidem (Ambien) e indiplon de Neurocrine.

- 55 Los moduladores de 5HT_{2C} pueden reducir o mejorar los trastornos adictivos o de abuso de sustancias. Por lo tanto, la combinación de los moduladores de 5HT_{2C} con agentes usados para tratar trastornos adictivos pueden reducir la necesidad de dosis o mejorar la eficacia de los agentes terapéuticos de trastornos adictivos actuales. Los ejemplos de los agentes usados para tratar los trastornos adictivos o de abuso de sustancias son: inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI), metadona, buprenorfina, nicotina y bupropion, y antagonistas de opio.

Los moduladores de moduladores 5HT_{2C} pueden reducir la ansiedad o la depresión; por lo tanto, los compuestos descritos en la presente solicitud se pueden usar en combinación con agentes antiansiedad o antidepresivos. Los ejemplos de agentes antiansiedad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen benzodiazepinas (p.ej., diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam y prazepam), agonistas del receptor 5HT_{1A} (p.ej., buspirona, flesinoxano, gepirona, ipsapirona y serzona), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) y SSRI.

Los ejemplos de las clases adecuadas de antidepresivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina (aminas tricíclicas secundarias y terciarias), inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI) (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram y sertralina), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI) (isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA) (moclobemida), inhibidores de la reabsorción de la serotonina y norepinefrina (SNRI) (venlafaxina), antagonistas de los receptores del factor de liberación de corticotropina (CRF) (Bristol-Myers Squibb, patentes estadounidenses n.º 6.642.230; 6.630.476; 6.589.952; 6.579.876; 6.525.056; 6.521.636; 6.518.271; 6.515.005; 6.448.261; 6.399.609; 6.362.180; y 6.358.950), antagonistas del alfa-adrenorreceptor, y antidepresivos atípicos (bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina).

La combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un modulador de 5HT_{2C} también podría potenciar la reducción de los síntomas de los trastornos psicóticos o maníacos. Además, tal combinación podría permitir una reducción rápida de los síntomas, reduciendo la necesidad de un tratamiento crónico con agentes antipsicóticos. Tal combinación también podría reducir la necesidad de dosis antipsicóticas eficaces, dando como resultado una menor probabilidad de desarrollar la disfunción motora típica del tratamiento antipsicótico crónico.

Los ejemplos de agentes antipsicóticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen las clases de agentes antipsicóticos de fenotiazina (clorpromazina, mesorridazina, tiorridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina), tioxantina (clorprotixeno, tiotixeno), dibenzazepina heterocíclica (clozapina, olanzepina y aripiprazol), butirofenona (halopendol), difenilbutilpiperidina (pimozida) e indolona (molindolona). Otros agentes antipsicóticos con valor potencialmente terapéutico en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen loxapina, sulpirida y risperidona.

La combinación de los compuestos de la presente invención con fármacos antipsicóticos convencionales también podrían proporcionar un mayor efecto terapéutico para el tratamiento de trastornos esquizofrénicos, según lo descrito anteriormente para los trastornos maníacos. Como se usa en la presente memoria, los trastornos esquizofrénicos incluyen la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno desilusional, un trastorno psicótico breve y un trastorno psicótico sin especificar. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos adecuados para su combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los antipsicóticos anteriormente mencionados, así como los antagonistas del receptor de la dopamina, los agonistas del receptor muscarínico, los antagonistas del receptor 5HT_{2A} y los antagonistas o agonistas parciales del receptor 5HT_{2A}/dopamina (p.ej., olanzepina, aripiprazol, risperidona, ziprasidona).

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar para aumentar los efectos de los agentes potenciadores de la cognición, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej., tacrina, el agente activo de Cognex®), agentes ADHD (p.ej., metilfenidato, atomoxetina, el agente activo de Strattera® y antagonistas de la histamina 3), agonistas del receptor muscarínico 1 (p.ej., milamelina), agonistas nicotínicos, moduladores del receptor del ácido glutámico (AMPA y NMDA), tales como memantina y agentes nootrópicos (p.ej., piracetam, levetiracetam). Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cognitivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen donepezil, tacrina, rivastigmina, antagonistas del receptor 5HT₆, inhibidores de la gamma secretasa, inhibidores de la beta secretasa, bloqueadores del canal del SK, bloqueadores Maxi-K y bloqueadores de KCNQ.

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar para aumentar los efectos de los agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de agentes usados para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen: levodopa con o sin un inhibidor de COMT; fármacos antiglutamatérgicos (amantadina, riluzol); antagonistas alfa 2 adrenérgicos, tales como idazoxán; antagonistas de opiáceos, tales como naltrexona; otros agonistas o moduladores transportadores de la dopamina, tales como ropinirol o pramipexol; o factores neurotróficos, tales como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF).

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes usados para tratar la disfunción eréctil. Los ejemplos de un tratamiento adecuado para la disfunción eréctil incluyen sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) y tadalafil (Cialis). Otros compuestos que se podrían usar en combinación para la disfunción eréctil incluyen yohimbina, fentolamina y papaverina.

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes antiinflamatorios adecuados. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona, dexametasona; inhibidores de la ciclooxigenasa (i.e., inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como AINE, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxen®, Celebrex®, Vioxx®, Arcoxia®, y Extra®); agonistas/angagonistas de CTLA4-Ig; antagonistas del ligando de CD40; inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato (CellCept®); antagonistas de la integrina; antagonistas de la alfa-4 beta-7 integrina; inhibidores de la adhesión celular; antagonistas del interferón gamma; inhibidor de ICAM-1; antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (p.ej., infliximab, OR1384, incluyendo inhibidores del TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, tales como etanercept (Enbrel®), Remicade®, rapamicina (sirolimus o Rapamuna) y leflunomida (Arava)); inhibidores de la síntesis de la prostaglandina; budesonida; clofazimina; CNI-1493; antagonistas de CD4 (p.ej., priliximab); inhibidores de la proteína quinasa activada por el mitógeno p38; inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK); inhibidores de IKK y terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (p.ej., los abridores Zelnorm® y Maxi-K®, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 6.184.231 B1).

Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con los moduladores de 5HT_{2C} incluyen los siguientes: ciclosporinas (p.ej., ciclosporina A), receptor antilL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT- 3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes de bloqueo de la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos de CD40 y/o gp39 (i.e., CD154), proteínas de fusión creadas a partir de CD40 y gp39 (CD40Ig y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función de NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG), compuestos de oro, agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida, anticitoquinas tales como antilL-4 o proteínas de fusión al receptor de IL-4 e inhibidores de PDE 4, tales como Ariflo, y los inhibidores de PTK revelados en las siguientes solicitudes de patente estadounidense, incorporadas en su totalidad en la presente memoria por referencia: n.º de serie 09/097.338, presentada el 15 de junio de 1998; n.º de serie 09/094.797, presentada el 15 de junio de 1998; n.º de serie 09/173.413, presentada el 15 de octubre de 1998; y n.º de serie 09/262.525, presentada el 4 de marzo de 1999. Véanse también los siguientes documentos y referencias citados en dichas memorias e incorporados en la presente memoria por referencia: Hollenbaugh, D., *et al.*, "Cleavable CD40Ig Fusion Proteins and the Binding to Sgp39", *J. Immunol. Methods* (Países Bajos), 188(1), pp. 1-7 (15 de diciembre de 1995); Hollenbaugh, D., *et al.*, "The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity", *EMBO J* (Inglaterra), 11 (12), pp. 4313-4321 (diciembre de 1992); y Moreland, L. W. *et al.*, "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein," *New England J. of Medicine*, 337(3), pp. 141-147 (1997).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en esas cantidades indicadas en "Physicians' Desk Reference (PDR)", o según lo determinado de otro modo por cualquier experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden administrar oral o parenteralmente, tal como subcutánea o intravenosamente, así como por vía nasal, transdérmica, rectal o sublingualmente a diversas especies de mamífero de las que se sepa que son susceptibles a tales enfermedades, p.ej., seres humanos, en una cantidad eficaz en el intervalo de dosificación de aproximadamente 0,2 a 1.000 mg; preferiblemente, de aproximadamente 1 a 100 mg en un pauta de dosificación de una, dos o cuatro dosis divididas al día.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal (p.ej., soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, incluyendo la administración en las membranas nasales, tal como mediante la inhalación de un pulverizado; tópicamente, en forma de crema o pomada; o rectalmente, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede realizar mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los presentes compuestos o, particularmente, en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar liposomalmente.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir carga; ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión; metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina,

fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar por la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos extra-comprimidos o los comprimidos liofilizados son ejemplos de formas que se pueden usar. Las composiciones ejemplares incluyen aquéllas que formulan el o los presentes compuestos con diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión en la mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (p.ej., Gantrez) y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (p. ej., Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, glidantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para una administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad y/u otros agentes disolventes o dispersantes, tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremafor.

Las composiciones ejemplares para una administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como mantequilla de cacao, glicéridoésteres sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Se entenderá que es posible variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica, la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular.

Análisis farmacológicos

El análisis farmacológico de cada compuesto bien en cuanto al antagonismo o al agonismo de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} consistió en estudios *in vitro* e *in vivo*. Los análisis *in vitro* incluyeron determinaciones de K_i en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, y una evaluación de la actividad funcional (i.e., agonismo o antagonismo) de cada clase de receptor mediante análisis de hidrólisis de IP3. Se realizaron otros análisis en los receptores para evaluar la especificidad receptora de los receptores 5-HT_{2C} frente a la monoamina y los receptores molestos (p.ej., histamina, dopamina y muscarínico). Un compuesto se considera activo como agonista de 5-HT_{2C} si tiene un valor de Cl₅₀ o un valor e K_i de menos de aproximadamente 50 micromolar; preferiblemente, de menos de aproximadamente 1,0 micromolar; más preferiblemente, de menos de aproximadamente 0,1 micromolar. Mediante los análisis revelados en la presente memoria, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tienen un valor de Cl₅₀ de menos de aproximadamente 50 micromolar para el agonismo hacia 5-HT_{2C}.

Los análisis *in vivo* midieron la actividad de los compuestos en una variedad de paradigmas del comportamiento, incluyendo modelos de alimentación aguda y crónica, modelos de ansiedad y de depresión (indefensión adquirida, laberinto en cruz elevado, Geller-Siefter, condicionamiento de aversión gustativa, reactividad gustativa, secuencia de saciedad conductual). Además, estos modelos reflejan la actividad como agonista de 5-HT_{2C} (modelos de alimentación, modelos de ansiedad, modelos de depresión) y proporcionan algunas indicaciones en cuanto a la biodisponibilidad, el metabolismo y la farmacocinética.

Se realizaron experimentos de unión a radioligandos en receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} humanos recombinantes expresados en células HEK293E. Las afinidades de los compuestos de la presente invención para unirse a estos receptores se determina por su capacidad para competir por la unión a [¹²⁵I]-1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-amino-propano (DOI) en 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C}. Las referencias generales para los ensayos de unión son: 1) Lucites 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*, enero de 1988;

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-amino-propane: 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-hydroxytryptamine_{1C} y 5-hydroxytryptamine₂ receptors". *Mol Pharmacol.*, 42(2):328-35.,

Se determinaron las propiedades funcionales de los compuestos (eficacia y potencia) en células enteras que expresaban a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} mediante al análisis de su capacidad para estimular o inhibir la hidrólisis del fosfoinositol mediada por los receptores. A continuación, se describen los procedimientos usados.

Ensayos de unión *in vitro*

Expresión estable de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} en células HEK293E

Se generaron líneas celulares estables mediante la transfección de células 293EBNA con plásmidos que contenían ADNc de receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} humano (isoformas editadas de ARN de INI, INV, VNV o VGV) usando fosfato de calcio. Estos plásmidos también contenían el promotor temprano inmediato del citomegalovirus (CMV) para conducir la expresión de los receptores y oriP de EBV para su mantenimiento como un elemento extracromosómico, y el gen *hph* de *E. coli* para generar resistencia a la higromicina B (Horlick *et al.*, 1997). Se mantuvieron las células transfectadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10% sometido a diálisis a 37°C en un medio húmedo (CO₂ al 5%) durante 10 días. Se adaptaron las células de 5-HT_{2A} a un cultivo en centrifugación para procesar las cargas, mientras que fue necesario mantener el resto de las líneas como cultivos adherentes. El día de la cosecha, se lavaron las células en solución salina tamponada con fosfato (PBS), se realizó el recuento y se almacenaron a -80°C.

Preparación de las membranas

El día del análisis, se descongelaron sobre hielo los sedimentos de las células enteras (que contenían aproximadamente 1 x 10⁸ células) que expresaban el receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} y se homogenizaron en trometamol HCl 50mM (pH 7,7) que contenía EDTA 1,0mM, usando un homogenizador Brinkman Polytron (PT-10, posición 6 durante 10 s). Se centrifugó el producto de la homogenización a 48.000 xg durante 10 min y se lavaron dos veces los sedimentos resultantes, repitiendo las etapas de homogenización y centrifugación. Se volvieron a suspender los sedimentos finales en tampón tisular y se realizaron las determinaciones proteicas mediante el análisis de ácido bicinonínico (BCA) (Pierce Co., IL) usando albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayos de unión a radioligandos para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}

Se realizaron estudios de unión a radioligandos para determinar las afinidades de unión (los valores K_i) de los compuestos por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} recombinantes humanos (Fitzgerald *et al.*, 1999). Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos de polipropileno desechables (Costar Corp., Cambridge, MA) y se iniciaron mediante la adición de producto homogenizado de membranas de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} en tampón tisular (10-30 (g/pocillo) a tampón de análisis (Tris HCl 50mM, EDTA 0,5mM, pargilina 10mM, MSO₄ 10mM, ácido ascórbico al 0,05%, pH 7,5) que contenía [¹²⁵I]DOI para los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (0,3-0,5nM, final) o [³H]LSD (1-2,0nM, final) para el receptor 5-HT_{2B} receptor, con o sin fármaco competidor (i.e, entidad química recién sintetizada). Para un experimento de competición común, se hizo competir una concentración fija de radioligando con concentraciones por duplicado de ligando (12 concentraciones que variaban de 10 picomolar a 10 micromolar). Se incubaron las mezclas de reacción hasta el equilibrio durante 45 min a 37°C y se finalizó con la filtración rápida (cosechador celular de Packard, Perkin-Elmer) sobre filtros de fibra de vidrio GFF que habían sido empapados previamente en polietilenimina al 0,3%. Se lavaron los filtros en tampón de Tris HCl 50mM enfriado con hielo (pH 7,5) y luego se realizó el recuento con un contador superior (Packard).

Estudios de la hidrólisis de fosfoinosítido

Se monitorizó la capacidad de los compuestos recién sintetizados para estimular la hidrólisis de fosfoinosítido (PI) en células enteras usando una variante (Egan *et al.*, 1998) del protocolo descrito anteriormente (Berridge *et al.*, 1982). Se elevaron célula HEK293E que expresaban el receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} con EDTA 0,5mM y se colocaron en placas a una densidad de 100.000/pocillo sobre placas de 24 pocillos revestidas de poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en suero de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contenía gran cantidad de glucosa, glutamina 2mM, suero bovino fetal al 10% sometido a diálisis, 250 µg/ml de higromicina B y 250 µg/ml de G418. Tras un periodo de 24-48 h, se retiró el medio de crecimiento y se sustituyó por DMEM sin suero bovino fetal ni inositol (Gibco BRL). Entonces se incubaron las células con DMEM (sin suero ni inositol) que contenían una concentración final de 0,5 uCi/pocillo de mio-[³H]inositol durante 16-18 h. Tras esta incubación, se lavaron las células con DMEM (sin suero ni inositol) que contenía LiCl 10mM y pargilina 10µM, y luego se incubaron durante 30 min con el mismo medio, pero que contenía uno de los diversos compuestos de

prueba. Se finalizaron las reacciones aspirando los medios y lisando las células mediante congelación-descongelación. Se extrajeron los [^3H]fosfoinosítidos con cloroformo/metanol (1:2 v/v), se separaron mediante cromatografía de intercambio iónico (resina AGI-X8 de Bio-Rad) y se realizó el recuento mediante espectroscopia de centelleo líquido según lo descrito anteriormente (Egan *et al.*, 1998).

5 Estudios de la fluorescencia del calcio

Se monitorizó la capacidad de los compuestos recién sintetizados para estimular la fluorescencia del calcio en células enteras usando un protocolo descrito anteriormente (Fitzgerlad *et al.*, 1999). Se elevaron células HEK293E que expresaban el receptor 5-HT_{2C} o 5-HT_{2B} con EDTA 0,5mM y se colocaron a una densidad de 50.000/pocillo sobre placas de 96 pocillos revestidas de poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA) en suero de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco BRL) que contenía una alta concentración de glucosa, glutamina 20mM, suero bovino fetal al 10% sometido a diálisis, 250 µg/ml de higromicina B y 250 µ/ml de G418. Tras un periodo de 24 h, se retiraron las placas de células de la incubadora y se añadió un volumen igual de tampón de carga (BSS de Hanks con HEPES 200mM, pH 5,98) que contenía el reactivo de contraste de calcio (Fluo-3) a cada pocillo (100 µl por pocillo) para placas de 96 pocillos, y luego se incubó durante 1 h a 37°C. Tras cargar las células con el contraste, se transfieren las placas al lector de placas para imágenes fluorescentes (FLIPR). Se añaden los compuestos de prueba a la placa según una curva de concentración-respuesta y se monitorizan los cambios producidos en las unidades de fluorescencia debidos a la entrada de calcio durante un período de tres segundos.

Análisis de los datos

Se calcularon las constantes de disociación aparente en equilibrio (K_i) de los experimentos de competición usando un programa de ajuste iterativo de curvas de regresión no lineales (Excellfit y una base de la actividad de TA). Para los experimentos de hidrólisis de PI y de FLIPR, se calcularon las CE_{50} usando un pseudo modelo de Hill de un sitio: $y = ((R_{\text{max}} - R_{\text{min}})/(1 + R/CE_{50})^nH)) + R_{\text{max}}$, en el que R = respuesta (GraphPad Prism; San Diego, CA). Se obtuvo la E_{max} (respuesta máxima) de los máximos de las curvas ajustadas (estimulación de IP neta) para cada compuesto. La actividad intrínseca (AI) se determinó expresando la E_{max} de un compuesto como un porcentaje de la E_{max} de 5-HT (AI = 1,0).

Modelos de eficacia para evaluar el consumo de alimento y la pérdida de peso

Ensayo de alimentación aguda durante una noche. Se evalúan los compuestos en cuanto a su capacidad para reducir el consumo de alimento durante el ciclo de oscuridad, que es el periodo más activo de alimentación de la rata. Se entrenan 344 ratas Fischer en un paradigma de proporción fija de 3 respuestas (FR3) que les obliga a pulsar una barra 3 veces consecutivas para obtener pienso. Se puede monitorizar electrónicamente el número de veces que presionan la barra durante el ciclo de oscuridad como medida de la ingesta de alimento del animal. Se administra oral o intraperitonealmente a las ratas el compuesto de prueba 30 minutos antes del comienzo del ciclo de oscuridad. Entonces se coloca a los animales tratados en cajas operantes individuales durante 15 horas (12 h del ciclo de oscuridad y las tres primeras horas del ciclo de luz). Se compara la ingesta de alimento de los animales tratados con el compuesto con la de los animales tratados con vehículo para determinar el porcentaje de reducción de la ingesta de alimento. También se toman medidas simultáneas de la ingesta de agua y de la actividad locomotora durante el periodo para evaluar los posibles efectos negativos.

Ensayo de alimentación crónica

Se evalúan los compuestos en cuanto a su impacto a largo plazo en la ingesta de alimento y el peso corporal en un paradigma de tratamiento crónico de tres a catorce semanas en ratas Sprague-Dawley (peso inicial ~450 g). Las ratas Sprague-Dawley macho se preparan durante la semana previa al comienzo de la dosificación, tiempo durante el que también se evalúan las conductas de ingesta de alimento. Luego se asignan las ratas a los grupos de tratamiento. Se administra a las ratas vehículo o compuesto mediante dosificación oral forzada. Se avalúan acumulativamente la ingesta de alimento y los pesos corporales al final de cada semana de tratamiento y se comparan con los de los animales tratados con vehículo. En algunos estudios, se mide diariamente la ingesta de alimento para evaluar el impacto de la disminución del consumo de alimento en animales alimentados por parejas. Al finalizar el periodo del estudio, se evalúan los animales en cuanto a los cambios producidos en la composición corporal utilizando DEXA y luego son sacrificados para examinar los cambios en diversos parámetros del plasma sanguíneo.

5 Referencias

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

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

Costall, B y Naylor, R.J., "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-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors." *Psychopharmacology*, 136,409–414.

Fitzgerald LW, Conklin DS, Krause CM, Marshall AP, Patterson JP, Tran DP, Iyer G, Kostich WA, Largent BL, Hartig

- 5 PR, (1999) "High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action"., *J. Neurochem.*, 72, 2127–2134.

- 10 Horlick, R.A., Sperle, K., Breth, L.A., Reid, C.C., Shen, E.S., Robbins, 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.

Dosificación y formulaciones

- 15 Los compuestos agonistas de la serotonina y antagonistas de la serotonina de la presente invención se pueden administrar como un tratamiento para el control o la prevención de trastornos del sistema nervioso central que incluyen obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos sexuales y del sueño, migrañas y otras afecciones asociadas con cefaleas, fobias sociales y trastornos gastrointestinales, tales como la disfunción de la movilidad del tracto gastrointestinal, mediante cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente, i.e., los receptores 5-HT₂, en el cuerpo de un mamífero. Se puede administrar mediante cualquier medio convencional disponible para su uso en combinación con compuestos farmacéuticos, bien como un agente terapéutico individual o en una combinación de agentes terapéuticos. Se puede administrar solo, pero
- 20 preferiblemente se administra con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración seleccionada y a la práctica farmacéutica estándar.

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Asimismo, también se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, siendo todas las formas de dosificación ampliamente conocidas por los expertos habituales en la técnica farmacéutica.

- 30 Como es evidente, la dosis administrada variará en función de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración; la edad, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el efecto deseado. A modo orientativo, se puede esperar que una dosis diaria de ingrediente activo sea de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosis preferida de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; y la más preferida de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o se puede dividir la dosis diaria total en dos, tres o cuatro veces diarias.

- 35 Las formas de dosificación de las composiciones adecuadas para la administración contienen de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará habitualmente presente en una cantidad del aproximadamente 0,5–95% en peso en base al peso total de la composición. El ingrediente activo se puede administrar oralmente en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires,
- 40 jarabes y suspensiones. También se puede administrar parenteralmente en formas de dosificación líquidas estériles.

- 45 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. Se pueden usar diluyentes similares para elaborar los comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar revestidos de azúcar o revestidos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de las condiciones atmosféricas, o pueden tener una cubierta entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquidas para una administración oral pueden contener colorante y aromatizante para aumentar la aceptación por parte del paciente.

- 50 En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para una administración parenteral contienen preferiblemente una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponadoras. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, bien solos o combinados, son

agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil- parabeno y clorobutanol. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*, un libro de texto de referencia estándar en este campo.

- 5 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar como se explica a continuación:

Cápsulas

- 10 Se puede preparar un gran número de cápsulas unitarias mediante el relleno de cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

- 15 Se puede preparar una mezcla del ingrediente activo en un aceite digestible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, e inyectarla por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Después se deben lavar y secar las cápsulas.

Comprimidos

- 20 Se puede preparar un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosis 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. Se pueden aplicar las cubiertas apropiadas para hacer más agradable el sabor o retrasar la absorción.

Suspensión

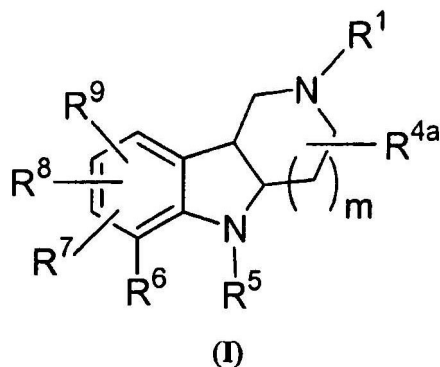
Se puede preparar una suspensión acuosa para su administración oral de manera que cada 5 ml contengan 25 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 mg de vainilina.

Inyectable

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para su administración mediante inyección agitando 1,5% en peso de ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. Se esteriliza la solución mediante técnicas comúnmente usadas.

REIVINDICACIONES

1.— Un compuesto de Fórmula (I):



o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 se selecciona entre:

H, $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)OR^{2a}$, $S(=O)R^{2a}$, $S(=O)_2R^{2a}$,

alquilo(C_1-C_4) sustituido con 0–3 R^2 ,

alquenilo(C_2-C_4) sustituido con 0–2 R^2 ,

alquinilo(C_2-C_4) sustituido con 0–2 R^2 ,

arilo sustituido con 0–5 R^{42} ,

residuo carbocíclico(C_3-C_{10}) sustituido con 0–3 R^{41} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos por 0–3 R^{41} ;

R^2 , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

halo, haloalquilo(C_1-C_3), alcoxilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4),

alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_4),

arilo sustituido con 0–5 R^{42} ,

residuo carbocíclico(C_3-C_{10}) sustituido con 0–3 R^{41} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos por 0–3 R^{41} ;

R^{2a} es H, alquilo(C_1-C_4), (aril)alquilo(C_1-C_4)– o

(cicloalquil(C_3-C_6))alquilo(C_1-C_4)–;

R^{4a} es H o alquilo(C_1-C_4); .

R^5 es H, alquilo(C_1-C_4) sustituido con 0–2 R^{20} ,

– $C(=O)$ (alquilo(C_1-C_4)), – $C(=O)O$ (alquilo(C_1-C_4)) o haloalquilo(C_1-C_4);

R^6 se selecciona entre:

F, Cl, –CN, –NO₂, –O– R^{11} ,

–S– R^{11} , –S(=O)– R^{11} , –S(=O)₂– R^{11} , –S(=O)–NR¹⁰– R^{11} ,

–S(=O)₂–NR¹⁰– R^{11} , –NR¹⁰– R^{11} , –CH₂O– R^{11} , –CH₂S– R^{11} ,

CH₂S(=O)– R^{11} , CH₂S(=O)₂– R^{11} , –CH₂NR¹⁰– R^{11} , –C(=O)NR¹⁰– R^{11} ,

- haloalquilo(C₁–C₄), (haloalquil(C₁–C₄))oxilo,
 alquenilo(C₂–C₄) sustituido con 0–2 R²⁰,
 alquinilo(C₂–C₄) sustituido con 0–1 R²⁰ y
 residuo carbocíclico(C₃–C₆) sustituido con 0–3 R²¹;
- 5 R⁷ y R⁹ se seleccionan independientemente entre:
 H, F, Cl, Br, –OH, –CN, –NO₂, alquilo(C₁–C₄),
 alquenilo(C₂–C₄), alquinilo(C₂–C₄), haloalquilo(C₁–C₄), alcoxilo(C₁–C₄) y (haloalquil(C₁–C₄))oxilo;
 R⁸ se selecciona entre:
 –OR¹², –SR¹², –NR¹²R¹³,
- 10 alquilo(C₁–C₆) sustituido con 0–2 R^{8a} y
 cicloalquilo(C₃–C₆) sustituido con 0–2 R^{8a};
 R^{8a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre halo, –CF₃, –OCF₃, –CN, –NO₂, –CF₂CF₃, metilo,
 etilo, *n*–propilo, *i*–propilo, *n*–butilo, *i*–butilo, *s*–butilo, *t*–butilo, –OR¹², –SR¹², –NR¹²R¹³, –C(O)R¹², –C(O)NR¹²R¹³, –
 NR¹⁴C(O)R¹², –C(O)OR¹², –OC(O)R¹², –OC(O)OR¹², –S(O)R¹², –S(O)₂R¹², –S(O)NR¹²R¹³, –S(O)₂NR¹²R¹³, –
 NR¹⁴S(O)R¹², –NR¹⁴S(O)₂R¹², –NR¹²C(O)R¹⁵, –NR¹²C(O)OR¹⁵, –NR¹²S(O)₂R¹⁵, –NR¹²C(O)NHR¹⁵,
- 15 fenilo sustituido con 0–5 R³³;
 residuo carbocíclico(C₃–C₁₀) sustituido con 0–3 R³³ y
 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo
 que consiste en N, O, y S sustituido con 0–3 R³³;
- 20 R¹⁰ es H o alquilo(C₁–C₄);
 R¹¹ se selecciona entre:
 alquilo(C₁–C₆) sustituido con 0–2 R²⁰,
 alquenilo(C₂–C₆) sustituido con 0–2 R²⁰,
 alquinilo(C₂–C₆) sustituido con 0–1 R²⁰,
- 25 residuo carbocíclico(C₃–C₁₀) sustituido con 0–3 R²¹,
 arilo sustituido con 0–5 R²³ y
 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo
 que consiste en N, O, y S sustituido con 0–3 R²¹;
- 30 alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con –O– o –
 N(R¹⁴)–;
 alternativamente, R¹⁰ y R¹¹, cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de
 anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste
 en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, en
 el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido por 0–3 R¹⁶;
- 35 R¹² se selecciona entre H,
 alquilo(C₁–C₆) sustituido con 0–2 R^{12a},
 alquenilo(C₂–C₆) sustituido con 0–2 R^{12a},
 alquinilo(C₂–C₆) sustituido con 0–2 R^{12a},
 arilo sustituido con 0–5 R³³;

residuo carbocíclico(C₃-C₁₀) sustituido con 0-3 R³³ y

sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0-3 R³³;

R^{12a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

- 5 H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂H, -SO₂R⁴⁵, -SOR⁴⁵, -SR⁴⁵, -NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶COR⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷, -SO₂NR⁴⁶R⁴⁷, -CONR⁴⁶R⁴⁷, -OR⁴⁵, =O,

alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆),

fenilo sustituido con 0-5 R³³;

residuo carbocíclico(C₃-C₁₀) sustituido con 0-3 R³³ y

- 10 sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0-3 R³³;

R¹³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄) y alquino(C₂-C₄);

- 15 alternativamente, R¹² y R¹³ se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con -O- o -N(R¹⁴)-;

alternativamente, R¹² y R¹³, cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido por 0-3 R¹⁶;

- 20 R¹⁴, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁-C₄);

R¹⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄) y alquino(C₂-C₄);

R¹⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, CN, NO₂, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, -C(=O)H,

- 25 alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄), alquino(C₂-C₄), haloalquilo(C₁-C₄),

haloalquil(C₁-C₃)-oxilo- y alquilo(C₁-C₃)-;

R²⁰ se selecciona entre:

H, halo, -OH, -CN, -NO₂, -CO₂H, -SO₂R⁴⁵, -SOR⁴⁵, -SR⁴⁵, -NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, -NR⁴⁶COR⁴⁵, -NR⁴⁶R⁴⁷,

alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), alcoxilo(C₁-C₄),

- 30 haloalquilo(C₁-C₄);

residuo carbocíclico(C₃-C₁₀) sustituido con 0-3 R²¹,

arilo sustituido con 0-5 R²³ y

sistema de anillos heterocíclicos de 5-6 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0-3 R²¹;

- 35 R²¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, CN, NO₂, =O, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄) y (haloalquil(C₁-C₄))oxilo;

R²³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, CF₃, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, CN, NO₂, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄) y (haloalquil(C₁-C₄))oxilo;

R³³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OR}^{35}$,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$),

alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), (haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_4$))oxilo,

5 cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$), fenilo, arilo sustituido con 0–2 R^{34} ,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} y

alqueno($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} ;

R^{34} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

OH, alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), $-\text{SO}_2\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $\text{NR}^{36}\text{R}^{37}\text{C}(=\text{O})-$, y (alquil($\text{C}_1\text{--C}_4$)) CO_2- ;

10 R^{35} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$),

(cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))metilo– y (cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))etilo–;

R^{36} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

R^{37} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

15 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

R^{41} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, halo, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , CN, $=\text{O}$,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_8$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_8$), alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

20 R^{42} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, halo, OH, CO_2H , SO_2R^{45} , SOR^{45} , SR^{45} , $\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$,

$\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, NO_2 , CN,

alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_6$), alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

R^{45} es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

25 R^{46} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

R^{47} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);

$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

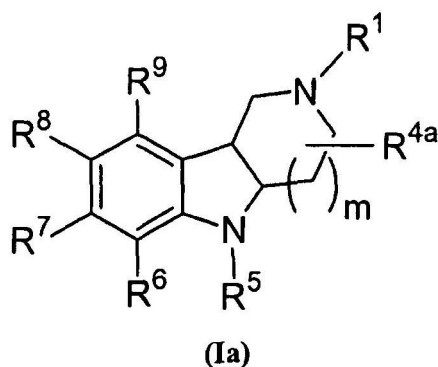
m es 1 ó 2;

30 en la que el residuo carbocíclico está saturado o parcialmente insaturado;

con la condición de que cuando R^{11} sea alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$), entonces R^1 no sea un alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) sustituido por a) un resto 3H-pirimidin-4-ona sin sustituir, b) un resto 3H-pirimidin-4-ona sustituido, c) un derivado bicíclico sin sustituir de 3H-pirimidin-4-ona o d) un derivado bicíclico sustituido de 3H-pirimidin-4-ona;

35 con la condición de que cuando R^6 sea $-\text{O}-\text{R}^{11}$ y R^{11} sea alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$); entonces R^{8a} no sea un resto indol sustituido ni no sustituido.

2.– Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ia):



o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ se selecciona entre:

10 H, haloalquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆),

alquilo(C₁-C₄) sustituido con 0-2 R²,

alqueno(C₂-C₄) sustituido con 0-2 R² y

alquino(C₂-C₄) sustituido con 0-2 R²;

R², en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

15 halo, haloalquilo(C₁-C₃), alcoxilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄),

cicloalquilo(C₃-C₆) y fenilo sustituido con 0-5 R⁴²,

R^{4a} es H o alquilo(C₁-C₄);

R⁵ es H, alquilo(C₁-C₄) sustituido con 0-1 R²⁰ o haloalquilo(C₁-C₄);

R⁶ se selecciona entre:

20 F, Cl, -CN, -NO₂, -O-R¹¹,

-OCF₂CF₃,

-S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰-R¹¹, -CH₂O-R¹¹,

-CH₂S-R¹¹, CH₂S(=O)-R¹¹, CH₂S(=O)₂-R¹¹, -CH₂NR¹⁰-R¹¹, haloalquilo(C₁-C₄), (haloalquil(C₁-C₄))oxilo;

alqueno(C₂-C₄) sustituido con 0-2 R²⁰,

25 alquino(C₂-C₄) sustituido con 0-1 R²⁰ y

residuo carbocíclico(C₃-C₆) sustituido con 0-3 R²¹;

R⁷ y R⁹ se seleccionan independientemente entre:

H, F, Cl, Br, -OH, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₄),

alqueno(C₂-C₄), alquino(C₂-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄) y (haloalquil(C₁-C₄))oxilo;

30 R⁸ se selecciona entre:

-OR¹², -SR¹² -NR¹²R¹³,

alquilo(C₁-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a} y

cicloalquilo(C₃-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a};

R^{8a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

35 halo, -CF₃, -OCF₃, -CN, -NO₂, -CF₂CF₃, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)R¹², -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -S(O)R¹², -

$S(O)_2R^{12}$, $-S(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}S(O)R^{12}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{15}$, $-NR^{12}C(O)OR^{15}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{15}$, $-NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

- 5 sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos por 0–3 R^{33} ;

R^{10} is H o alquilo(C_1 – C_4);

R^{11} se selecciona entre:

alquilo(C_1 – C_6) sustituido con 0–2 R^{20} ,

- 10 alqueno(C_2 – C_6) sustituido con 0–2 R^{20} ,

alquino(C_2 – C_6) sustituido con 0–1 R^{20} ,

residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{21} ,

arilo sustituido con 0–5 R^{23} y

- 15 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0–3 R^{21} ;

alternativamente, R^{10} y R^{11} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con $-O-$ o $-N(R^{14})-$;

- 20 alternativamente, R^{10} y R^{11} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido por 0–3 R^{16} ;

R^{12} se selecciona entre H,

alquilo(C_1 – C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

alqueno(C_2 – C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

- 25 alquino(C_2 – C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

arilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0–3 R^{33} ;

- 30 R^{12a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, halo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-SO_2R^{45}$, $-SOR^{45}$, $-SR^{45}$, $-NR^{46}SO_2R^{45}$, $-NR^{46}COR^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, $-SO_2NR^{46}R^{47}$, $-CONR^{46}R^{47}$, $-OR^{45}$, $=O$,

alquilo(C_1 – C_4), alqueno(C_2 – C_6), alquino(C_2 – C_6),

fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

- 35 residuo carbocíclico(C_3 – C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0–3 R^{33} ;

R^{13} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, alquilo(C_1 – C_4), alqueno(C_2 – C_4) y alquino(C_2 – C_4);

alternativamente, R^{12} y R^{13} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con -O- o -N(R^{14})-;

alternativamente, R^{12} y R^{13} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está insaturado o parcialmente saturado, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido por 0-3 R^{16} ;

R^{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C_1-C_4);

R^{15} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, alquilo(C_1-C_4), alqueno(C_2-C_4) y alquino(C_2-C_4);

R^{16} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, CN, NO_2 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, $-C(=O)H$,

alquilo(C_1-C_4), alqueno(C_2-C_4), alquino(C_2-C_4), haloalquilo(C_1-C_4),

haloalquil(C_1-C_3)-oxilo- y alquilo(C_1-C_3)-;

R^{20} se selecciona entre:

H, halo, -OH, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-SO_2R^{45}$, $-SOR^{45}$, $-SR^{45}$, $-NR^{46}SO_2R^{45}$, $-NR^{46}COR^{45}$, $-NR^{46}R^{47}$, alquilo(C_1-C_4), alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), alcoxilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4);

residuo carbocíclico(C_3-C_{10}) sustituido con 0-3 R^{21} ;

arilo sustituido con 0-5 R^{23} ; y

sistema de anillos heterocíclicos de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S sustituido con 0-3 R^{21} ;

R^{21} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, CN, NO_2 , =O, alquilo(C_1-C_4);

alcoxilo(C_1-C_4) y (haloalquil(C_1-C_4))oxilo;

R^{23} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, CF_3 , SO_2R^{45} , $NR^{46}R^{47}$, CN, NO_2 , alquilo(C_1-C_4);

alcoxilo(C_1-C_4) y (haloalquil(C_1-C_4))oxilo;

R^{33} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, OH, halo, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R^{35}$, $-S(=O)R^{35}$, $-SR^{35}$, $-NR^{36}R^{37}$, $-NHC(=O)R^{35}$, $-C(=O)NR^{36}R^{37}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^{35}$, $-C(=O)OR^{35}$, $-OC(=O)R^{35}$, $-OR^{35}$, alquilo(C_1-C_6), alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), haloalquilo(C_1-C_4),

alcoxilo(C_1-C_4), (haloalquil(C_1-C_4))oxilo,

cicloalquilo(C_3-C_6), fenilo, arilo sustituido con 0-2 R^{34} ,

alquilo(C_1-C_6) sustituido con R^{34} y

alqueno(C_2-C_6) sustituido con R^{34} ,

R^{34} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

OH, alcoxilo(C_1-C_4), $-SO_2R^{35}$, $-NR^{36}R^{37}$, $NR^{36}R^{37}C(=O)-$ y

(alquil(C_1-C_4)) CO_2- ;

R^{35} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_6),

(cicloalquil(C₃–C₆))metilo– y (cicloalquil(C₃–C₆))etilo–;

R³⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁–C₄);

R³⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo(C₁–C₄);

–C(=O)NH(alquilo(C₁–C₄)), –SO₂(alquilo(C₁–C₄)),

5 –C(=O)O(alquilo(C₁–C₄)), –C(=O)(alquilo(C₁–C₄)) y –C(=O)H;

R⁴¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, CF₃, halo, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, =O,

alquilo(C₁–C₄), alqueno(C₂–C₈), alquino(C₂–C₈), alcoxilo(C₁–C₄) y haloalquilo(C₁–C₄);

R⁴², en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

10 H, CF₃, halo, OH, CO₂H, SO₂R⁴⁵, SOR⁴⁵, SR⁴⁵, NR⁴⁶SO₂R⁴⁵, NR⁴⁶COR⁴⁵, NR⁴⁶R⁴⁷, NO₂, CN, alquilo(C₁–C₄), alqueno(C₂–C₆), alquino(C₂–C₆), alcoxilo(C₁–C₄) y haloalquilo(C₁–C₄);

R⁴⁵ es alquilo(C₁–C₄);

R⁴⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁–C₄);

R⁴⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo(C₁–C₄);

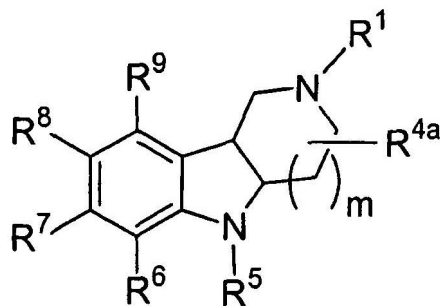
15 –C(=O)NH(alquilo(C₁–C₄)), –SO₂(alquilo(C₁–C₄)),

–C(=O)O(alquilo(C₁–C₄)), –C(=O)(alquilo(C₁–C₄)) y –C(=O)H;

m es 1 ó 2.

3.– Un compuesto de la reivindicación 2 de Fórmula (Ia):

20



25

(Ia)

o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ se selecciona entre:

H, CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

alquilo(C₁–C₄) sustituido con 0–1 R²,

30 alqueno(C₂–C₄) sustituido con 0–1 R² y

alquino(C₂–C₄) sustituido con 0–1 R²;

R² se selecciona entre:

F, Cl, CH₂F, CHF₂, CF₃, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;

R^{4a} es H o metilo;

35 R⁵ es H, metilo o etilo;

R⁶ se selecciona entre:

F, Cl, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{R}^{11}$, $-\text{S}-\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{S}-\text{R}^{11}$, $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, y $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$;

R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre:

H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, y $-\text{NO}_2$;

5 R^8 se selecciona entre:

$-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} y

cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido con 0–2 R^{8a} ;

R^{8a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre

10 halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

15 residuo carbocíclico(C_3-C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} ;

sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos por 0–3 R^{33} ;

R^{11} se selecciona entre:

metilo, etilo, propilo y fenilo sustituido con 0–5 R^{23} ;

20 R^{12} se selecciona entre:

alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

alquenilo(C_2-C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

alquinilo(C_2-C_6) sustituido con 0–2 R^{12a} ,

arilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

25 residuo carbocíclico(C_3-C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

sistema de anillos heterocíclicos de 5–6 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos por 0–3 R^{33} ;

R^{12a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

30 H, halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{SOR}^{45}$, $-\text{SR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{COR}^{45}$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{CONR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{OR}^{45}$, $-\text{O}$,

alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6),

fenilo sustituido con 0–5 R^{33} ;

residuo carbocíclico(C_3-C_{10}) sustituido con 0–3 R^{33} y

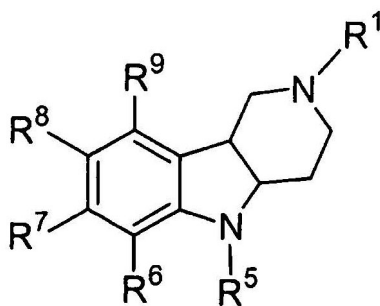
35 sistema de anillos heterocíclicos de 5–10 miembros que contiene de 1–4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S sustituidos por 0–3 R^{33} ;

R^{13} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_2-C_4) y alquinilo(C_2-C_4);

alternativamente, R^{12} y R^{13} se unen para formar un anillo de 5 ó 6 miembros seleccionado entre pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, piperizinilo, metilpiperizinilo y morfolinilo;

- alternativamente, R^{12} y R^{13} , cuando están unidos a N, se pueden combinar para formar un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 9 ó 10 miembros que contiene de 1–3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos se selecciona entre indolilo, indolinilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo y benzotiazolilo; en el que dicho sistema bicíclico de anillos heterocíclicos está sustituido por 0–1 R^{16} ;
- 5 R^{14} es H, metilo, etilo, propilo o butilo;
- R^{15} es H, metilo, etilo, propilo o butilo;
- R^{16} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:
- H, OH, F, Cl, CN, NO_2 , metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometil y trifluorometoxilo;
- 10 R^{23} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:
- H, OH, F, Cl, CF_3 , SO_2R^{45} , $\text{NR}^{46}R^{47}$, CN, NO_2 , metilo, etilo, propilo y butilo;
- R^{33} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:
- H, OH, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2R^{35}$, $-\text{S}(=\text{O})R^{35}$, $-\text{SR}^{35}$, $-\text{NR}^{36}R^{37}$, $-\text{NHC}(=\text{O})R^{35}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{36}R^{37}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{35}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{35}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{35}$, $-\text{OR}^{35}$;
- 15 alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$), alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), (haloalquil($\text{C}_1\text{--C}_4$))oxilo, cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$), fenilo, arilo sustituido con 0–2 R^{34} , alquilo($\text{C}_1\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} y alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_6$) sustituido con R^{34} ;
- 20 R^{34} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:
- OH, alcoxilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), $-\text{SO}_2R^{35}$, $-\text{NR}^{36}R^{37}$, $\text{NR}^{36}R^{37}\text{C}(=\text{O})-$, y (alquil($\text{C}_1\text{--C}_4$)) CO_2- ;
- R^{35} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:
- alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), haloalquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{--C}_6$), (cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))metilo– y (cicloalquil($\text{C}_3\text{--C}_6$))etilo–;
- 25 R^{36} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
- R^{37} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
- $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$,
- $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;
- R^{45} es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
- 30 R^{46} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H y alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
- R^{47} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$);
- $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$,
- $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_4))$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;
- m es 1 ó 2.
- 35 4.– Un compuesto de la reivindicación 3 de Fórmula (Ib):



(Ib)

o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 se selecciona entre H, metilo y etilo;

10 R^5 es H, metilo o etilo;

R^6 se selecciona entre:

$-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2H$, $-OCF_2CH_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ y

$-S(=O)_2CH_3$;

15 R^7 es H, F o Cl;

R^8 se selecciona entre:

$-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$,

alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0-2 R^{8a} y

cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido con 0-2 R^{8a} ;

20 R^{8a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, $-OH$, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CO(CH_3)$, $-CO(OCH_3)$, $-NHCO(CH_3)$, $-CONH_2$, $-C(=O)H$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$,

25 fenilo sustituido con 0-5 R^{33} y piridilo sustituido con 0-5 R^{33} ;

R^9 es H;

R^{12} se selecciona entre:

alquilo(C_1-C_6) sustituido con 0-2 R^{12a} ,

ciclopropilo sustituido con 0-2 R^{33} ;

30 ciclobutilo sustituido con 0-2 R^{33} ;

ciclopentilo sustituido con 0-2 R^{33} ;

ciclohexilo sustituido con 0-2 R^{33} ;

biciclo[3.1.1]heptano sustituido con 0-2 R^{33} ;

biciclo[2.2.1]heptano sustituido con 0-2 R^{33} ;

35 fenilo sustituido con 0-3 R^{33} ; y

piridilo sustituido con 0-3 R^{33} ;

R^{12a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

H, F, Cl, -OH, metilo, etilo,

ciclopropilo sustituido con 0-2 R³³;

ciclobutilo sustituido con 0-2 R³³;

ciclopentilo sustituido con 0-2 R³³;

5 ciclohexilo sustituido con 0-2 R³³;

biciclo[3.1.1]heptano sustituido con 0-2 R³³, biciclo[2.2.1]heptano sustituido con 0-2 R³³ y

fenilo sustituido con 0-3 R³³;

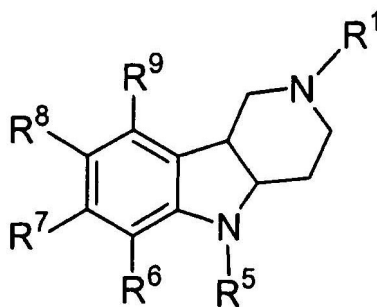
R¹³ es H, metilo o etilo;

R³³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

10 H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, -OH, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, CF₂CF₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CO(CH₃), -CO(OCH₃), -NHCO(CH₃), -CONH₂, -C(=O)H, -CH(OH)CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃.

5.- Un compuesto de la reivindicación 4 de Fórmula (Ib):

15



20

(Ib)

o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es H o metilo;

R⁵ es H o metilo;

25 R⁶ se selecciona entre:

-F, -Cl, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OCF₂H, -OCF₂CH₃, -CN, -OCH₃, -SCH₃, -S(=O)CH₃ y -S

(=O)₂CH₃;

R⁷ es H, F o Cl;

R⁸ se selecciona entre:

30 -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³,

alquilo(C₁-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a} y

cicloalquilo(C₃-C₆) sustituido con 0-2 R^{8a};

R^{8a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

35 H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, -OH, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, -CF₂CF₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -CH₂NH(CH₃), -CH₂N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CO(CH₃), -CO(OCH₃), -NHCO(CH₃), -CONH₂, -CH(OH)CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, fenilo sustituido con 0-5 R³³ y

piridilo sustituido con 0-5 R³³;

R⁹ es H;

R¹² se selecciona entre:

metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano,

5 metilo sustituido con R^{12a};

etilo sustituido con R^{12a};

propilo sustituido con R^{12a};

fenilo sustituido con 0–2 R³³; y

piridilo sustituido con 0–2 R³³;

10 R^{12a} se selecciona entre:

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano y

fenilo sustituido con 0–2 R³³;

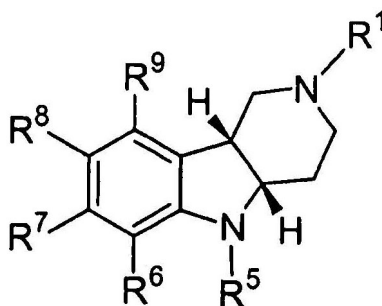
R¹³ es H, metilo o etilo;

R³³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre:

15 H, F, Cl, Br, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, –OH, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, –SCH₃, –SCH₂CH₃, –SO₂CH₃, –CF₃, –OCF₃, –CN, –NO₂, –NH₂, –CH₂NH(CH₃), –CH₂N(CH₃)₂, –NH(CH₃), –N(CH₃)₂, –CO(CH₃), –CO(OCH₃), –NHCO(CH₃), –CONH₂, –C(=O)H, –CH(OH)CH₃, –CH₂OH, –CH₂CH₂OH, –CH₂OCH₃, –CH₂CH₂OCH₃, y –CH₂OCH₂CH₃.

6.– Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ic):

20



25

(Ic)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7.– Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

8.– Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

9.– Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un ser humano que padece un trastorno asociado con la modulación del receptor 5HT_{2C}.

35

10.– Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la obesidad.

11.– Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano que padece un trastorno asociado con la modulación del receptor 5HT_{2C}.

40

12.— Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

13.— Uso según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que el compuesto es un agonista de 5HT_{2C}.