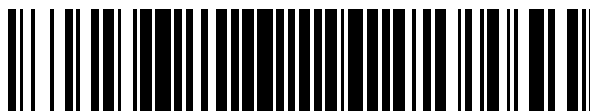


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 235**

51 Int. Cl.:
C07D 209/94 (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) **A61P 25/36** (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) **C07D 221/16** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **C07D 223/32** (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) **C07D 265/34** (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) **C07D 491/048** (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08853617 .2**
96 Fecha de presentación: **26.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2221296**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Compuesto de indano condensado**

30 Prioridad:
28.11.2007 JP 2007307753

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
HAYASHIBE, SATOSHI;
YAMASAKI, SHINGO;
SHIRAISHI, NOBUYUKI;
HOSHII, HIROAKI y
TOBE, TAKAHIKO

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 391 235 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de indano condensado

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto farmacéutico, particularmente a un compuesto de indano condensado que es útil como un antagonista del receptor NMDA.

10 **Antecedentes de la técnica**

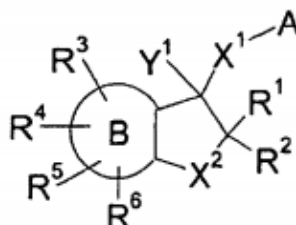
El ácido glutámico actúa como un neurotransmisor en el sistema nervioso central de los mamíferos, y controla la actividad de los neurocitos o la liberación de neurotransmisores a través de un receptor de glutamato que existe en las sinapsis. En la actualidad, un receptor de glutamato se clasifica en un receptor ionotrópico y en un receptor metabotrópico según muchos estudios farmacológicos y fisiológicos (Hollmann M. y Heinemann S., *Annu. Rev. Neurosci.*, 17 (1994) 31-108). Un receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) es un receptor de glutamato ionotrópico específicamente sensible al NMDA en forma de un agonista (Moriyoshi K., *Nature*, 354 (1991) 31 -37; Meguro H., *Nature*, 357 (1992) 70-74); y tiene una alta permeabilidad al ion Ca^{2+} (Iino M., *J. Physiol.*, 424 (1990) 151-165). El receptor NMDA se expresa con un patrón específico en el sistema nervioso central (Ozawa S., *Prog. Neurobiol.*, 54 (1998) 581-618).

A partir de muchos estudios farmacológicos y biológicos, se cree que un receptor NMDA está implicado en las actividades nerviosas superiores tales como memoria, aprendizaje, y similares (Morris R. G., *Nature*, 319 (1986) 774-776; Tsien J. Z., *Cell*, 87 (1996) 1327-1338). Por otro lado, se sugiere que la potenciación o la inhibición aguda o crónica de la actividad del receptor NMDA se refiere a diversas enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo, apoplejía isquémica, trastorno cerebral hemorrágico, trastorno cerebral traumático, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, y similares), glaucoma, encefalopatía del SIDA, dependencia, esquizofrenia, depresión, manía, enfermedades relacionadas con el estrés, epilepsia, dolor, y similares (Beal M. F., *FASEB J.*, 6 (1992) 3338-3344; Heresco-Levy U. y Javitt D. C., *Euro. Neuropsychopharmacol.*, 8 (1998) 141-152; Hewitt D. J., *Clin. J. Pain*, 16 (2000) S73-79). Por consiguiente, se cree que los fármacos capaces de controlar la actividad de un receptor NMDA serían de gran utilidad en la aplicación clínica.

Como fármacos capaces de controlar la actividad de un receptor NMDA, se presentan un gran número de antagonistas no competitivos del receptor NMDA, pero muchos de ellos no se han usado en la aplicación clínica debido a sus efectos secundarios basados en el efecto antagonista del receptor NMDA de los mismos, por ejemplo, aberraciones mentales tales como alucinaciones y confusión, vértigo y similares. Se han intentado aplicar algunos de los antagonistas convencionales del receptor NMDA, por ejemplo, ketamina y dextrometorfano, contra el dolor o similar en la aplicación clínica (Fisher K., *J. Pain Symptom Manage.*, 20 (2000) 358-373). Sin embargo, su margen de seguridad en los tratamientos es estrecho, y su uso clínico es limitado (Eide P. K., *Pain*, 58 (1994) 347-354). Se conoce también la memantina como un antagonista no competitivo del receptor NMDA que comparativamente tiene pocos efectos secundarios (Parsons C. G., *Neuropharmacol.*, 38 (1999) 735-767); y recientemente, se ha informado que es eficaz para la enfermedad de Alzheimer (Reisberg B., *N. Engl. J. Med.*, 348 (2003) 1333-1341). Sin embargo, el margen de seguridad de la memantina como una medicina aún no es satisfactorio, y se desea el desarrollo de un antagonista del receptor NMDA que tenga un margen de seguridad más amplio (Ditzler K., *Arzneimittelforschung*, 41 (1991) 773-780; Maier C., *Pain*, 103 (2003) 277-283; Riederer P., *Lancet*, 338 (1991) 1022-1023). Se espera que la creación de tal antagonista superior del receptor NMDA en términos de un margen de seguridad más amplio pueda producir una nueva utilidad clínica del antagonista del receptor NMDA.

Se conoce que un derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula tiene una acción antagonista del receptor NMDA y es útil para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, o dolor (Documento 1 de Patente). Sin embargo, el presente documento ni desvela ni sugiere el compuesto de indano condensado de acuerdo con la presente invención.

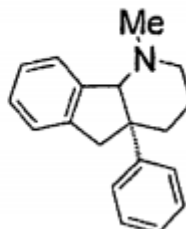
[Quim. 1]



(Para los símbolos en la fórmula, se hace referencia al presente documento).

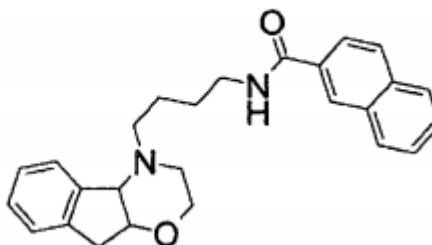
Además, se conoce que un compuesto representado por la siguiente fórmula tiene actividades anticáncer (Documento 2 de Patente). Sin embargo, no hay ni divulgación ni sugerencia de su acción antagonista del receptor NMDA, ni de su utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, o similares de acuerdo con la presente invención.

[Quim. 2]



Además, se sugiere que un compuesto representado por la siguiente fórmula es un ligando para un receptor D3 de la dopamina y se refiere a las enfermedades con respecto a los nervios centrales (Documento 1 No de Patente). Sin embargo, el presente documento ni desvela ni sugiere el compuesto de indano condensado de acuerdo con la presente invención.

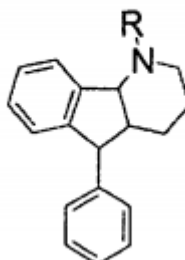
[Quim. 3]



Además, se conoce un compuesto indeno[1,2-b]piridina en el que un grupo fenilo está sustituido en la posición 9b como un ligando para los receptores de NK-1 y de dopamina (Documento 2 No de Patente y Documento 3 No de Patente). Sin embargo, el presente documento ni desvela ni sugiere el compuesto de indano condensado de acuerdo con la presente invención. Además, se conoce un compuesto indeno[1,2-b]piridina en el que un grupo fenilo está sustituido la posición 5 (Documento 4 No de Patente). Sin embargo, el presente documento ni desvela ni sugiere el compuesto de indano condensado de acuerdo con la presente invención.

También, se sugiere que un compuesto representado por la fórmula siguiente tiene una acción inhibitoria de la absorción de catecolamina y se puede usar como un antidepresivo o como un fármaco contra la enfermedad de Parkinson (Documento 5 No de Patente). Sin embargo, el presente documento ni desvela ni sugiere el compuesto de indano condensado de acuerdo con la presente invención.

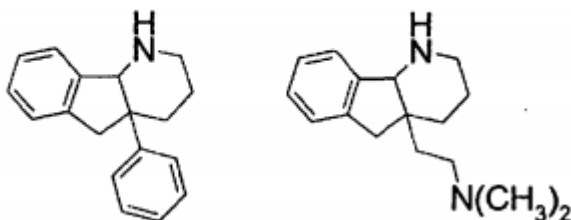
[Quim. 4]



(En la fórmula, R representa -H o metilo).

Además, se conocen los dos compuestos a continuación en la base de datos en forma de números de registro CAS 1220-39-9 y 97555-62-9.

[Quim. 5]



- 5 [Documento 1 de Patente] Folleto de la Publicación de Patente Internacional WO 2006/033318
 [Documento 2 de Patente] Folleto de la Publicación de Patente Internacional WO 2006/094602
 [Documento 1 No de Patente] ChemBioChem, 2004, Vol. 5, N° 4, páginas 508-518
 [Documento 2 No de Patente] Tetrahedron, 2002, Vol. 58, N° 21, páginas 4225-4236
 10 [Documento 3 No de Patente] Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, N° 29, páginas 4919-4922
 [Documento 4 No de Patente] Journal of Computational Chemistry, 1993, Vol. 14, No. 8 páginas 934-943
 [Documento 5 No de Patente] Quantitative Structure-Activity Relationships, 1991, Vol. 10, No. 2, páginas 118-125

15 **Divulgación de la invención**

Problema que tiene que Resolver la Invención

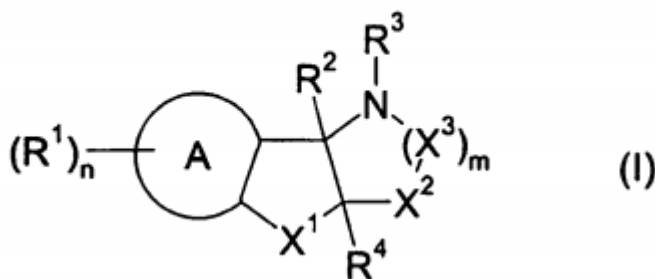
- 20 Un producto farmacéutico que tiene una acción antagonista del receptor NMDA, en particular, se proporciona un compuesto que es útil en forma de un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares.

25 **Medios para Resolver el Problema**

- Los presentes inventores han estudiado un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor NMDA, y han descubierto que el compuesto de indano condensado de la presente invención tiene una acción antagonista del receptor NMDA, completando de este modo la presente invención.
 30 Es decir, se proporciona lo siguiente a través de la presente invención.

(1) Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Quim. 6]



(en la que,

- 35 Anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de tiofeno,
 R¹ representa alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆, y oxo; -O-alquilo C₁₋₆; halógeno;
 40 ciano; o amino cíclico,
 n representa un número entero de 0 a 4 en el caso en el que el Anillo A representa un anillo de benceno, y representa un número entero de 0 a 2 en el caso en el que el Anillo A representa un anillo de tiofeno,

R^2 representa -H ó alquilo C_{1-6} ,
 R^3 representa alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con fenilo, cicloalquilo, ó -H,
 R^4 representa alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que
 5 consiste en -OH, -O-alquilo C_{1-6} , amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C_{1-6} , oxo, y amino
 cíclico; cicloalquilo;
 arilo; ó -OH,
 X^1 representa -CH₂-, -O-, -S-, ó -CH(R⁰)-,
 X^2 representa -C(R^A)(R^B)- ó -O-,
 X^3 representa -C(R^C)(R^D)-,
 10 m representa un número entero de 1 a 3,
 R^0 representa -H, ó R^0 se combina con R^4 para representar alquileo C_{3-5} , y,
 R^A , R^B , R^C , y R^D son iguales o diferentes entre ellos, y representan -H ó alquilo C_{1-6} ,
 en la que, en el caso en el que m representa 2 ó 3, cada uno de R^C y R^D pueden ser iguales o diferentes
 15 entre ellos,
 siempre que se excluyan 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, 4a-fenil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, y 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-
 N,N-dimetiletanoamina.

(Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

20 (2) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), en el que el Anillo A es un anillo de benceno.

25 (3) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), en el que el Anillo A es un anillo de tiofeno.

(4) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en (2) ó en (3), en el que X^1 es -CH₂-,
 X^2 es -CH₂-, X^3 es -CH₂-, y m es 2.

30 (5) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (4), en el que R^4 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C_{1-6} , amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C_{1-6} , oxo, y amino cíclico.

35 (6) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (5), en el que R^4 es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, o etoximetilo.

(7) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (6), en el que R^3 es -H, metilo, o etilo.

40 (8) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (7), en el que R^2 es -H o metilo.

(9) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (8), en el que n es 0.

45 (10) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), que es (4aRS,9bRS)-4a-metil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-
 b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-
 hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina,
 (4aRS,9bSR)-4a-isopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-
 hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9b-
 RS)-8-metoxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-
 50 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-(etoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 indeno[1,2-b]piridina, (3bRS,7aRS)-2,7a-dimetil-4,5,6,7,7a,8-hexahidro-3bH-tieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridina,
 (4aRS,9bRS)-4a-(metoximetil)-9b-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (5aRS,10bSR)-5a-metil-
 1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina, [(4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-
 b]piridin-8-il]metanol, (4aRS,9bRS)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a,9b-
 55 dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, ó (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 indeno[1,2-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 (11) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), que es (4aRS,9bRS)-4a-metil-
 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-
 b]piridina, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-
 hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-
 4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, ó (4aS,9bS)-4a,9b-
 65 dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(12) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

de (1), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(13) Una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), ó 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(14) La composición farmacéutica de (13), que es una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, o migrañas.

(15) Uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), ó 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, o drogadicción.

(16) El uso de (15), en el que la composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, o drogadicción es una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, o migrañas.

(17) El uso de una cantidad eficaz del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de (1), ó 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéutica de la misma para un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, o drogadicción.

(18) El método para el tratamiento de (17), que es un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, o migrañas.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares, que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ó 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Adicionalmente, la presente composición farmacéutica incluye un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer enfermedad, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares, que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 -metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ó 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ó 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetil etano amina o una sal farmacéuticamente aceptable mismo para la elaboración de un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares, y un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares.

Efectos de la Invención

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (que se puede mencionar en lo sucesivo en el presente documento como "el compuesto de acuerdo con la presente invención" en algunos casos) tiene una acción antagonista del receptor NMDA y se puede usar de esta manera en forma de un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares.

Mejor Modo de Llevar a cabo la Invención

La presente invención se describirá con más detalle en lo sucesivo en el presente documento.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C₁₋₆" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares. En otra realización, es alquilo C₁₋₃, en una realización adicional, metilo o etilo, e incluso en una realización adicional, metilo.

El "alquileno C₃₋₅" se refiere a un alquileno lineal o ramificado que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1-metilbutileno, 2-metilbutileno, 1,1-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, y similares. En otra realización, es trimetileno, tetrametileno o pentametileno, y en una realización adicional, tetrametileno.

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo C₃₋₈ de anillo de hidrocarburo saturado, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. En otra realización, es cicloalquilo C₅₋₇, en una realización adicional, ciclohexilo.

El "arilo" es un grupo C₆₋₁₄ de anillo de hidrocarburo aromático de mono a tricíclico, por ejemplo, fenilo, naftilo, y similares. En otra realización, es fenilo.

El "halógeno" significa -F, -Cl, -Br, o -I.

El "amino cíclico" es un grupo monovalente que tiene al menos un nitrógeno como un átomo que constituye el anillo, en el que el nitrógeno tiene una rama de unión, o un grupo monovalente de amina cíclica de 3 a 10 miembros, que puede tener adicionalmente al menos un átomo que constituye el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, por ejemplo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 1-azepano, morfolino, tiomorfolino, 1-piperazino, o similares. En otra realización, es 1-pirrolidino ó 1-piperidino.

En la presente memoria descriptiva, el "que puede estar sustituido" representa no sustituido o que tiene de 1 a 5 sustituyentes. Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre ellos.

Se describirán a continuación determinadas realizaciones con respecto al compuesto de acuerdo con la presente invención.

(1) El compuesto en el que el Anillo A es un anillo de benceno. O en otra realización, el compuesto en el que el Anillo A es un anillo de tiofeno.

(2) El compuesto en el que n es 0. O en otra realización, el compuesto en el que n es 1, y R¹ es alquilo C₁₋₆ ó -O-alquilo C₁₋₆.

(3) El compuesto en el que R² es -H o metilo. O en otra realización, el compuesto en el que R² es -H. O en una realización adicional, el compuesto en el que R² es metilo.

(4) El compuesto en el que R³ es -H, metilo, o etilo. O en otra realización, el compuesto en el que R³ es -H o metilo. O en una realización adicional, el compuesto en el que R³ es -H. O incluso en una realización adicional, el compuesto en el que R³ es metilo.

(5) El compuesto en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -O-alquilo C₁₋₆. O en otra realización, el compuesto en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con -O-alquilo C₁₋₂. O en una realización adicional, el compuesto en el que R⁴ es metilo. O incluso en una realización adicional, el compuesto en el que R⁴ es etilo. O aún en otra realización adicional, el compuesto en el que R⁴ es isopropilo. O aún incluso en una realización adicional, el compuesto en el que R⁴ es metoximetilo o etoximetilo.

(6) El compuesto en el que X¹ es -CH₂-.

(7) El compuesto en el que X² es -C(R^A)(R^B)-, y R^A y R^B son ambos -H.

(8) El compuesto en el que X³ es -C(R^C)(R^D)-, y R^C y R^D son ambos -H, y m es 2.

(9) El compuesto que es una combinación de al menos dos grupos como se ha descrito anteriormente en (1) a (8).

Los ejemplos específicos del compuesto incluido en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

(4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bSR)-4a-isopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-

indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-8-metoxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-(etoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (3bRS,7aRS)-2,7a-dimetil-4,5,6,7,7a,8-hexahidro-3bH-tieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-(metoximetil)-9b-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (5aRS,10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina, [(4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-8-il]metanol, (4aRS,9bRS)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, y (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

El compuesto de acuerdo con la presente invención puede existir en algunos casos en tautómeros o en isómeros geométricos, dependiendo de las clases de los sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede describir solamente en una forma de isómeros, pero la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede tener átomos de carbono asimétrico o asimetrías en algunos casos, y en consecuencia, puede existir en las formas aisladas de los isómeros ópticos. La presente invención incluye la forma aislada del isómero óptico del compuesto de acuerdo con la presente invención o una mezcla de los mismos.

Además, en las expresiones estereoquímicas de una estructura química, el compuesto señalado como un compuesto racémico incluye, además del compuesto racémico en sí mismo, las formas aisladas de cada isómero óptico. Por ejemplo, si se señala como (4aRS,9bRS), además de la mezcla racémica que tiene una configuración relativa de (4aRS,9bRS), están incluidos cada uno de los productos ópticamente activos, una forma (4aR,9bR) y una forma (4aS,9bS), y una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede formar una sal de adición ácida o una sal con una base, dependiendo de la clase de los sustituyentes, y estas sales están incluidas en la presente invención, siempre y cuando sean sales farmacéuticamente aceptables. Específicamente, los ejemplos de las mismas incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditolil tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares, y bases orgánicas tales como as metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos, sales de amonio y otros.

Adicionalmente, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y polimorfismo del compuesto de acuerdo con la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Además, la presente invención también incluye los compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o isótopos no radiactivos.

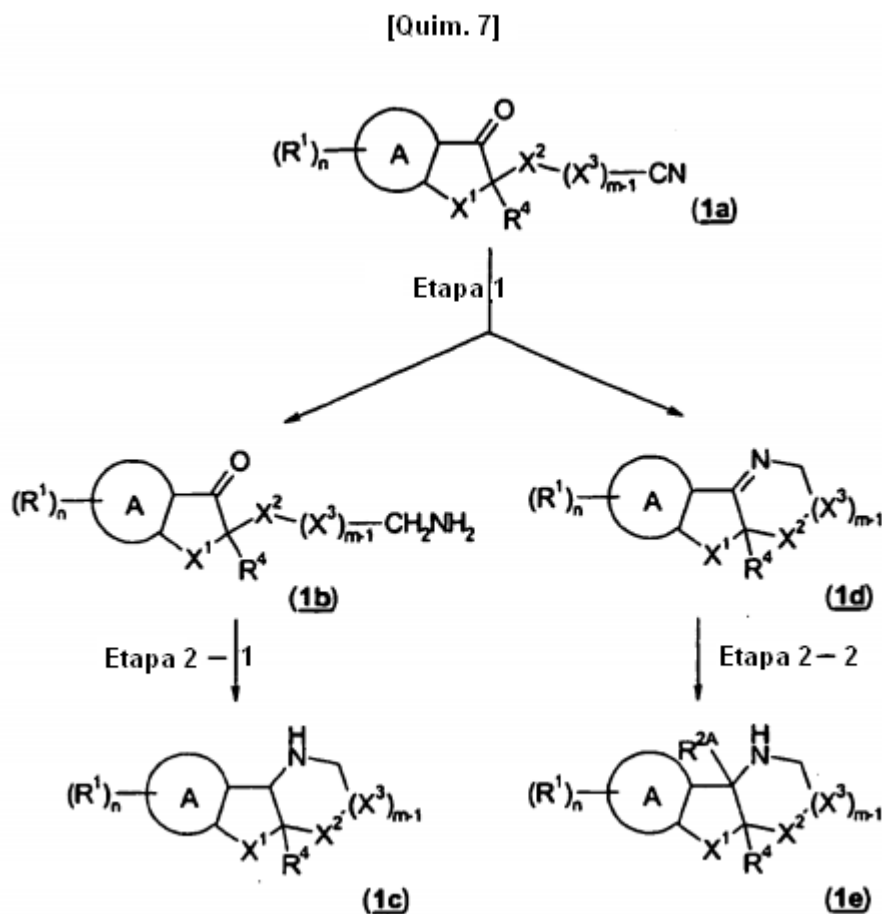
(Procesos de Producción)

El compuesto de acuerdo con la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, usando las características basadas en sus estructuras básicas o en los tipos de sustituyentes. En este momento, dependiendo de los tipos de los grupos funcionales, en algunos casos es eficaz, desde el punto de vista de las técnicas de preparación, sustituir el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que es capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional), durante las etapas a partir de los materiales de partida hasta los productos intermedios. Los ejemplos de grupo protector incluyen los grupos protectores que se han descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999)", editado por Greene y Wuts, y similares, que se pueden seleccionar y usar apropiadamente dependiendo de las condiciones de la reacción. En estos métodos, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo la reacción, y después, si se desea, retirando el grupo protector.

Además, también se puede preparar otro compuesto de acuerdo con la presente invención llevando a cabo adicionalmente un método bien conocido por una persona experta en la materia, tal como N-alquilación, reducción, oxidación, hidrólisis comunes, y similares para el compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, también se puede preparar otro compuesto de acuerdo con la presente invención llevando a cabo una reacción, que puede emplear una persona experta en la materia, para la introducción de un grupo representado por $-R^3$ distinto de $-H$ con nitrógeno, tal como las reacciones comunes de N-alquilación, reacciones de aminación reductora, y similares, para el compuesto (1c) ó (1e) obtenido en el primer proceso de producción, el compuesto (2d) obtenido en el segundo proceso de producción, el compuesto (3c) obtenido en el tercer proceso de producción, o el compuesto (4d) obtenido en el cuarto proceso de producción. Adicionalmente, la introducción de un grupo representado por $-R^3$ distinto de $-H$ con nitrógeno se puede realizar en una etapa durante la preparación de productos intermedios, o específicamente, por ejemplo, la introducción también se puede realizar en una a etapa del compuesto (3b) ó del compuesto (4c).

Más adelante en el presente documento, se describirán los procesos de producción típicos del compuesto de acuerdo con la presente invención. Cada uno de los procesos de producción también se puede llevar a cabo con referencia a los documentos anexos a la descripción en el presente documento. Además, se puede preparar el compuesto de acuerdo con la presente invención, que no tiene una estructura incluida en los procesos típicos de producción, en base a la descripción en los Ejemplos Preparativos y en los Ejemplos como se ha descrito más adelante, o usando un método de acuerdo con la descripción, o a través de un método modificado de los mismos.

(Primer Proceso de Producción)



10 (Los símbolos en la fórmula representan los significados que se han descrito anteriormente y R^{2A} representa alquilo C_{1-6} . Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

15 El presente proceso de producción es un método para la preparación de un compuesto (1c) ó de un compuesto (1e) por reducción de un compuesto (1a) y llevando a cabo una aminación reductora o una reacción de adición de alquilo para el compuesto (1b) ó el compuesto (1d) obtenido, respectivamente.

(Etapa 1)

20 La presente etapa es una etapa para someter el compuesto (1a) a una reacción de reducción, y se pueden obtener uno o ambos de los dos tipos de producto, es decir, el compuesto (1b) y el compuesto (1d). Como ejemplo típico de la reacción de reducción de la presente etapa, se puede ejemplificar una reacción de reducción por hidrogenación con un catalizador de Níquel Raney. La presente reacción de reducción normalmente se lleva a cabo por agitación durante 1 hora a 120 horas en un disolvente inerte a la reacción a partir de 0 °C hasta calentamiento, y preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente, en presencia de un níquel Raney. Los ejemplos de disolvente que se usa en el presente documento incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y similares; agua; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, y similares; y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se realiza en una atmósfera de hidrógeno de 1 atm a 5 atm.

30

(Etapa 2-1)

La presente etapa es una etapa para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención en el que R^2 es -H por ciclación del compuesto (1b) obtenido en la etapa 1 a través de una reacción de aminación reductora.

5 La reacción de aminación reductora normalmente se lleva a cabo agitando durante 0,1 a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción de -45 °C a calentamiento a reflujo, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de disolvente que se usa en el presente documento incluyen alcoholes; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima, y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, similares; o

10 ácido acético; y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente reductor incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, y similares. En algunos casos es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de un agente de deshidratación tal como tamices moleculares, y similares o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, un complejo de isopropóxido de titanio (IV), y similares. Dependiendo de la reacción, se puede aislar el compuesto en forma de un producto intermedio de imina, es decir, en forma del compuesto (1d) en algunos casos, y el compuesto (1d), en algunos casos, se puede obtener directamente en la etapa 1. En tal caso, se

15 puede reducir un producto de imina a través de un agente reductor tal como borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, similares para obtener un compuesto deseado (1c). Adicionalmente, en lugar del tratamiento con un agente reductor, la reducción de acuerdo con la etapa 1 del primer proceso de producción, o una reacción de reducción usando paladio sobre carbono en lugar de níquel Raney se pueden emplear en un disolvente tal como alcoholes, acetato de etilo, y similares en presencia o en ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y

20 similares.

(Etapa 2-2)

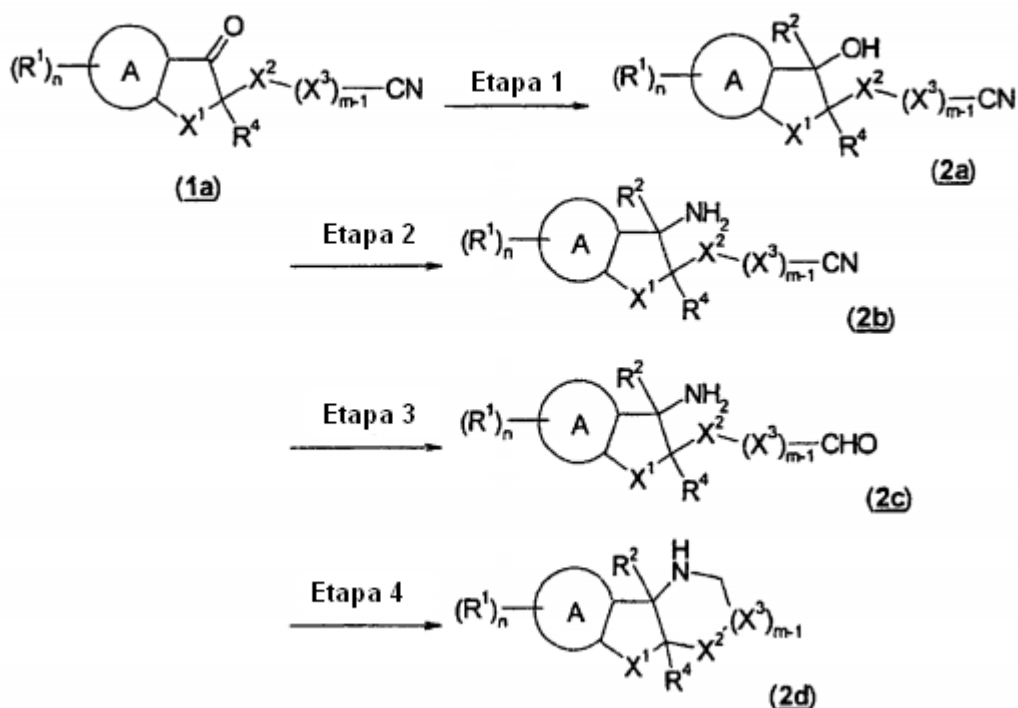
25 La presente etapa es una etapa para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención en la que R^2 es alquilo C_{1-6} sometiendo el compuesto (1d) obtenido como un producto intermedio de la etapa 1 o de la etapa 2-1 a una reacción de adición de alquilo. La reacción de adición de alquilo se lleva a cabo permitiendo que un aditivo alquilo sufra una reacción y normalmente agitando durante 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de -50 °C a 0 °C, y si es necesario, en presencia de un ácido de Lewis. Los ejemplos para el disolvente a utilizar en el presente documento incluyen éteres; hidrocarburos saturados

30 tales como hexano, pentano, incluidos éteres; hidrocarburos saturados tales como hexano, pentano, heptano, y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de alquilación incluyen reactivos de alquillitio tales como metilítio, butilítio, y similares; reactivos de Grignard tales como bromuro de metil magnesio, cloruro de etil magnesio, y similares, y los ejemplos del ácido de Lewis incluyen un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico, cloruro de cerio, bromuro de magnesio, y

35 similares.

(Segundo Proceso de Producción)

[Quim. 8]



(Los símbolos en la fórmula representan los significados que se han descrito anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

- 5 El presente proceso de producción es un método para la preparación de un compuesto (2d) llevando a cabo una reacción de reducción o una reacción de adición de alquilo de la cetona del compuesto (1a), convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto obtenido (2a) en un grupo amino, reduciendo el grupo ciano del compuesto obtenido (2b), y llevando a cabo una reacción de aminación reductora del compuesto obtenido (2c).

10 (Etapa 1)

La presente etapa es una etapa para llevar a cabo una reacción de reducción o una reacción de adición de alquilo para el compuesto (1a). La reacción de reducción se lleva a cabo permitiendo que un agente reductor sufra una reacción y habitualmente agitando de 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción desde -78 °C hasta calentamiento, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente. Los ejemplos de disolvente a usar en el presente documento incluyen alcoholes; éteres; hidrocarburos aromáticos; y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de agente reductor incluyen borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y similares. La reacción de adición de alquilo se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 2-2 del primer proceso de producción.

20

(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa de conversión del grupo hidroxilo del compuesto (2a) obtenido en la etapa 1 en un grupo amino. Específicamente, por ejemplo, se puede llevar a cabo una reacción de azidación, y posteriormente se puede llevar a cabo una reacción de reducción del compuesto (2a).

25

La reacción de azidación se lleva a cabo permitiendo que un agente de azidación sufra una reacción y habitualmente agitando de 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de un catalizador ácido si fuera necesario, y usando un ácido como disolvente si la ocasión lo requiere, desde -45 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento incluyen hidrocarburos halogenados; disolvente polar aprótico; éteres; hidrocarburos aromáticos; y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de catalizador ácido incluyen ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico, y similares, y los ejemplos de agente de azidación incluyen azida sódica, azida de litio, azida de trimetilsililo, y similares.

30

Posteriormente, la reacción de reducción se lleva a cabo permitiendo que un compuesto de fosfina sufra una reacción y habitualmente agitando durante 1 hora a 24 horas en un disolvente inerte a la reacción, desde 0 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente

35

documento incluyen alcoholes; éteres; y un disolvente mixto de los mismos con agua, y similares. Los ejemplos del compuesto de fosfina incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina. Adicionalmente, esta reacción de reducción también se puede llevar a cabo habitualmente agitando durante 1 hora a 24 horas en un disolvente inerte desde 0 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente a temperatura ambiente, en presencia de un catalizador para la reducción catalítica y una fuente de hidrógeno. Los ejemplos para el disolvente a usar en el presente documento incluyen alcoholes; éteres; acetato de etilo, un disolvente mixto de los mismos con agua, y similares. Los ejemplos de catalizador para la reducción catalítica incluyen paladio sobre carbono, níquel Raney, óxido de platino, y similares, y los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno, formiato amónico, y similares, a presión ambiental o a presión. Adicionalmente, esta reacción de reducción también se puede llevar a cabo permitiendo que un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, y similares sufra una reacción en éteres; hidrocarburos aromáticos en forma de un disolvente, de 0 °C a calentamiento a reflujo, preferentemente de temperatura ambiente a calentamiento.

(Etapa 3)

La presente etapa es una etapa para someter al compuesto (2b) obtenido en la etapa 2 a una reacción de reducción.

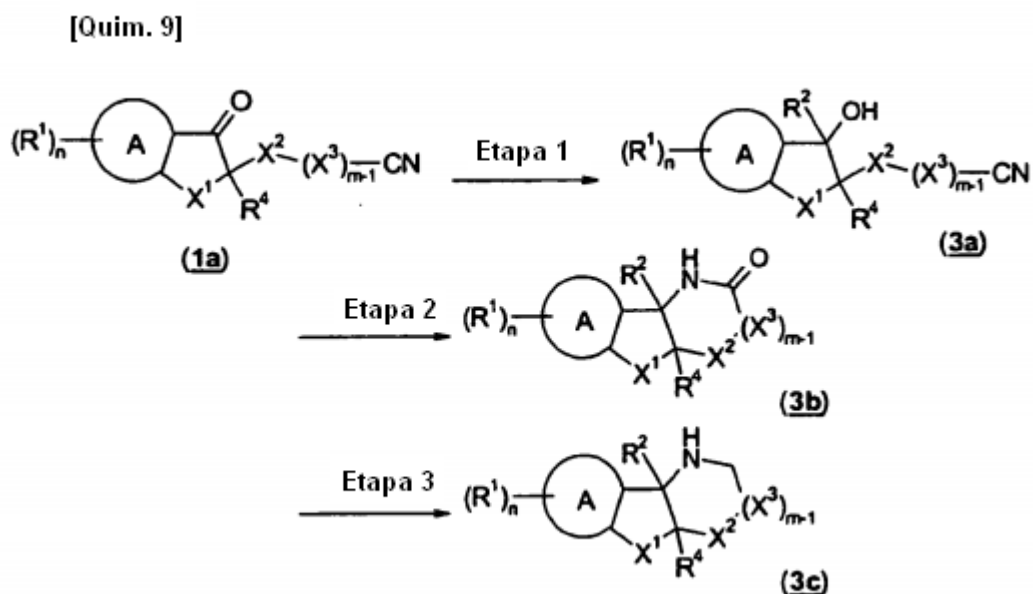
La reacción de reducción se lleva a cabo permitiendo que un agente reductor sufra una reacción y habitualmente agitando durante 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de -50 °C a 0 °C. Los ejemplos para el disolvente a usar en el presente documento incluyen éteres; hidrocarburos aromáticos; y un disolvente mixto de los mismos. Como agente reductor, se usa adecuadamente hidruro de diisobutilaluminio.

(Etapa 4)

La presente etapa es una etapa para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención por ciclación del compuesto (2c) obtenido en la etapa 3 a través de una reacción de aminación reductora.

La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 2-1 del primer proceso de producción.

(Tercer Proceso de Producción)



(Los símbolos en la fórmula representan los significados que se han descrito anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

El presente proceso de producción es un método para la preparación de un compuesto (3c) por reducción del compuesto (1a), llevando a cabo una reacción de ciclación, en una condición ácida, del compuesto obtenido (3a), y reduciendo el compuesto obtenido (3b).

(Etapa 1)

La presente etapa es una etapa para someter al compuesto (1a) a una reacción de reducción o a una reacción de adición de alquilo. La reacción de reducción o la reacción de adición de alquilo se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 1 del segundo proceso de producción.

(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa para llevar a cabo una reacción de ciclación, en una condición ácida, del compuesto (3a) obtenido la etapa 1. Típicamente, se puede llevar a cabo una reacción de Ritter para el compuesto (3a).

La reacción de Ritter normalmente se lleva a cabo agitando durante 0,1 hora a 5 horas sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción desde -45 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente desde 0 °C hasta calentamiento a reflujo en presencia de un ácido. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento son ácido acético; anhídrido acético; éteres; hidrocarburos alifáticos; hidrocarburos halogenados; nitrobenzeno; y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del ácido a usar incluyen ácidos sulfónicos o hidratos de los mismos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y similares; ácido sulfúrico; ácido trifluoroacético; ácido perclórico; ácido fosfórico; ácido polifosfórico; ácido fórmico; y ácidos de Lewis tales como un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico, triflato de trimetilsililo, y similares.

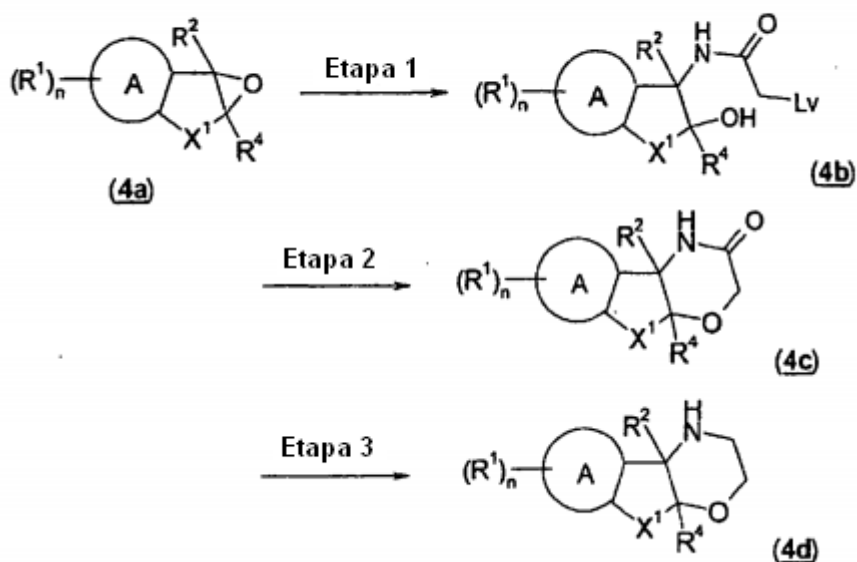
(Etapa 3)

La presente etapa es una etapa para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención sometiendo al compuesto (3b) obtenido en la etapa 2 a una reacción de reducción.

La reacción de reducción se lleva a cabo permitiendo que un agente reductor sufra una reacción y habitualmente agitando durante 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción desde -20 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente desde 0 °C hasta calentamiento. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento incluyen éteres; hidrocarburos aromáticos; y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de agente reductor incluyen hidruro de litio y aluminio, un complejo de borano/tetrahidrofurano, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi) aluminio, y similares.

(Cuarto Proceso de Producción)

[Quim. 10]



(Los símbolos en la fórmula representan los significados que se han descrito anteriormente y -Lv representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

El presente proceso de producción es un método para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención, en el que X^2 es -O-, m es 2, X^3 es $-C(R^C)(R^D)-$, y R^C y R^D son ambos -H, que es un compuesto (4d), llevando a cabo una reacción de acoplamiento del compuesto (4a) con un compuesto de nitrilo en condición ácida, sometiendo a una reacción de cierre del anillo al compuesto obtenido (4b), y sometiendo al compuesto obtenido (4c)

a una reacción de reducción.

Adicionalmente, los ejemplos de grupo saliente incluyen cloro, bromo, hidroxilo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, y similares.

5 (Etapa 1)

La presente etapa es una etapa para llevar a cabo una reacción de acoplamiento del compuesto (4a) con un compuesto de nitrilo en condición ácida. Específicamente, se puede llevar a cabo una reacción de Ritter para el compuesto (4a).

10 La reacción de Ritter se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 2 del tercer proceso de producción.

Adicionalmente, los ejemplos del compuesto de nitrilo usados en el presente documento incluyen cloroacetnitrilo, bromoacetnitrilo, y hidroxiacetonitrilo.

15 (Etapa 2)

La presente etapa es una etapa para someter al compuesto (4b) obtenido en la etapa 1 a una reacción de cierre del anillo. Adicionalmente, en el caso del uso de hidroxiacetonitrilo en la etapa 1, de acuerdo con la reacción a llevar a cabo en la presente etapa, el grupo hidroxilo del compuesto (4b) se puede convertir en metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, o similares, y después someterlo a la reacción de la presente etapa.

20 Si el grupo saliente es cloro, bromo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, o similar, se puede emplear específicamente, por ejemplo, una reacción de O-alkilación, mientras que si el grupo saliente es hidroxilo, se puede emplear específicamente, por ejemplo, una reacción de Mitsunobu.

La reacción de O-alkilación se lleva a cabo habitualmente agitando durante 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción, desde -20 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento incluyen éteres; hidrocarburos aromáticos; disolventes polares apróticos; alcoholes y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen metóxido sódico, t-butoxido potásico, hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato de cesio, y similares.

La reacción de Mitsunobu se lleva a cabo habitualmente agitando durante 0,1 hora a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción desde 0 °C hasta calentamiento a reflujo, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente en presencia de un compuesto de fósforo y un compuesto azodicarbonilo. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento incluyen hidrocarburos halogenados; éteres; hidrocarburos aromáticos; y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del compuesto de fósforo incluyen tributilfosfina, trifenilfosfina, y similares, y los ejemplos del compuesto azodicarbonilo incluyen azodicarboxilato de dietilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, y similares. En lugar de usar un activador preparado a partir del compuesto de fósforo y del compuesto de azodicarbonilo, también se puede usar un reactivo tal como cianometileno-tri-*n*-butilfosforano, y similar.

(Etapa 3)

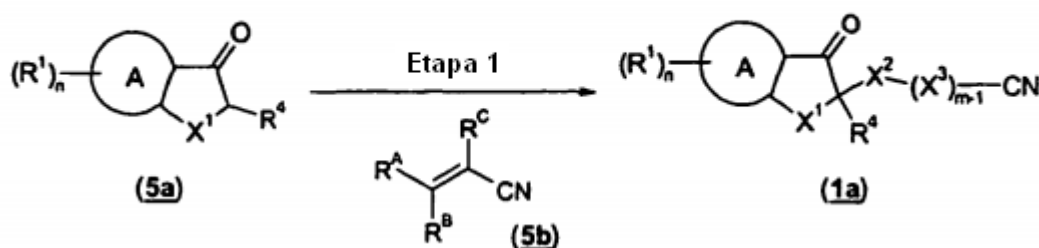
40 La presente etapa es una etapa para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención en el que X^2 es -O-, m es 2, X^3 es $-C(R^C)(R^D)-$, y R^C y R^D son ambos -H sometiendo al compuesto (4c) obtenido en la etapa 2 a una reacción de reducción.

La reacción de reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 3 del tercer proceso de producción.

45

(Proceso de Producción 1 para el Producto Intermedio)

[Quim. 11]



(Los símbolos en la fórmula representan los significados que se han descrito anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

50

El presente proceso de producción es un método para la preparación del compuesto (1a) en el que m es 1 y X^2 es $-C(R^A)(R^B)-$ permitiendo que el compuesto (5a) sufra una reacción con una base, y sometiendo al compuesto (5b) a una reacción de adición. Adicionalmente, para introducir R^D , que es distinto de -H, el compuesto de acuerdo con la

presente invención puede tener su origen en la reducción del carbonilo del compuesto (1a), por ejemplo a través de la sustitución con metoxi por metilación y después introduciendo por alquilación en la posición α del nitrilo, sometiendo al producto a una reacción de Ritter de acuerdo con la etapa 2 del tercer proceso de producción, y seguido de la etapa 3 del tercer proceso de producción.

5

(Etapa 1)

La presente etapa es una etapa para permitir que el compuesto (5a) sufra una reacción con una base y sometiendo al compuesto (5b) a una reacción de adición. Específicamente, se puede llevar a cabo una reacción de adición de Michael.

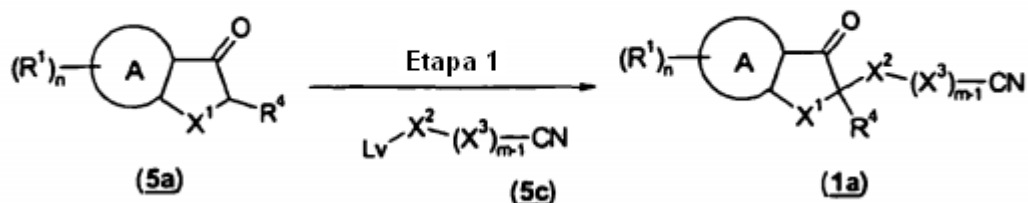
10

La reacción de adición de Michael se lleva a cabo habitualmente agitando con acrilonitrilos durante 0,1 horas a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción desde $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta calentamiento a reflujo, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento incluyen éteres; hidrocarburos aromáticos; disolventes polares apróticos; alcoholes y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen metóxido sódico, t-butóxido potásico, hidruro sódico, hidróxido potásico, y similares.

15

(Proceso de Producción 2 para el Producto Intermedio)

[Quim. 12]



20

(Los símbolos en la fórmula representan los significados que se han descrito anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

25

El presente proceso de producción es un método para la preparación del compuesto (1a) en el que X^2 es $-\text{C}(\text{R}^A)(\text{R}^B)-$ permitiendo que el compuesto (5a) sufra una reacción con una base y sometiendo al compuesto (5c) a una reacción de adición.

(Etapa 1)

30

La presente etapa es una etapa para permitir que el compuesto (5a) sufra una reacción con una base y sometiendo al compuesto (5c) a una reacción de adición.

La reacción de adición se lleva a cabo habitualmente agitando con alquilos halogenados que tienen un grupo ciano o sulfonilalquilos durante 0,1 horas a 5 horas en un disolvente inerte a la reacción desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta calentamiento a reflujo, preferentemente desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente a usar en el presente documento incluyen éteres; hidrocarburos aromáticos; disolventes polares apróticos; alcoholes y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen metóxido sódico, t-butóxido potásico, hidruro sódico, hidróxido potásico, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, y similares.

35

40

El compuesto de acuerdo con la presente invención se aísla y se purifica en forma de un compuesto libre, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, hidratos, solvatos, o polimorfos del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la presente invención se puede preparar también de acuerdo con un método convencional para una reacción de formación de sal.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas generales tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

45

Se pueden separar diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o haciendo uso de la diferencia de las propiedades físicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se puede obtener el isómero óptico mediante métodos generales de resolución óptica de los compuestos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para la inducción de sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral y similar, y otros) y también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida apropiado ópticamente activo.

50

La actividad farmacológica del compuesto de acuerdo con la presente invención se confirmó a través del siguiente ensayo.

55

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de Unión de MK-801

1) Preparación de Muestras de Meninges de Rata

5 Se extrajo el cerebro completo de 30 ratas SD de 10 semanas (Nippon SLC), y se retiró el cerebelo. Se añadió una solución acuosa de sacarosa 0,32 M a la parte que contenía el cerebro, seguido de corte mediante un mezclador y homogeneizando con un homogeneizador Teflon (marca comercial registrada). Después de centrifugación a 2800 rpm a 4 °C durante 15 minutos, el sobrenadante resultante se centrifugó de nuevo a 15000 g a 4 °C durante 20 minutos. Los sedimentos se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contenía Triton X-100 al 0,08%, y se mantuvo estáticamente en hielo durante 30 minutos, después se centrifugó a 15000 g a 4 °C durante 20 minutos. Los sedimentos se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) añadidos a esto, y se centrifugó a 15000 g a 4 °C durante 20 minutos. Se añadió de nuevo Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) a los sedimentos, y se centrifugó de la misma manera que antes. Los sedimentos se suspendieron en 20 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) añadidos a esto, y se homogeneizaron con el homogeneizador Teflon (marca comercial registrada). La muestra de la membrana se distribuyó en porciones en tubos y se almacenó en un congelador (-80 °C). Para su uso, esto se lavó dos veces con Tris-HCl 5 mM (pH 7,5) de cinco veces el volumen de la muestra de la membrana. Después de controlar la concentración a 1 mg proteína/ml con Tris-HCl 5 mM (pH 7,5), se usó para el ensayo.

2) Ensayo de Unión de MK-801 [³H]

20 Se añadieron 50 µl de la muestra de membrana de rata (1 mg proteína/ml) a una solución de un compuesto de ensayo disuelto en 1 µl de dimetilsulfóxido. Después, se añadieron a esto 50 µl de una solución de ligando (glutamato 600 nM, glicina 600 nM, MK-801 [³H] 8 nM (Perkin-Elmer) y se agitó bien, seguido de la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Usando una Placa Uni Filter GF/B 96 (Perkin-Elmer) previamente recubierta con polietilenimina al 0,2%, se recogió la muestra de membrana, y el filtrado se lavó bien con Tris-HCl 5 mM (pH 7,5). Se añadieron al filtrado 30 µl de Microscinti 20 (Perkin-Elmer), se midió la radiactividad retenida en el filtro a través de un contador de centelleo de microplaca (TopCount™; Beckman). En base a la inhibición de MK-801 (1 µM final), 100%, de un caso de control sólo con dimetilsulfóxido, se calculó la concentración del compuesto para la inhibición del 50%, Cl₅₀. La tasa de inhibición de MK-801 (concentración final: 1 µM) en relación con el caso en el que solo se añadió el dimetilsulfóxido, se fijó en el 100%, se calculó como Cl₅₀ la concentración en la que el compuesto de ensayo mostró una tasa de inhibición del 50%. Se calculó que la afinidad de unión de MK-801 [³H] por la muestra de la membrana de rata era K_d = 1,6 nM a través de análisis de Scatchard. Se calculó el valor K_i del compuesto de acuerdo con la ecuación de cálculo: K_i = Cl₅₀/(1 + concentración de radioligando (4 nM) en el ensayo)/valor K_d (1,6 nM)).

35 Como resultado, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención presentaron afinidad de unión por un receptor NMDA con un valor K_i de 10 µM o inferior, en el ensayo anterior. Los resultados de algunos de los compuestos de Ejemplo en el presente ensayo se muestran en la Tabla 1.

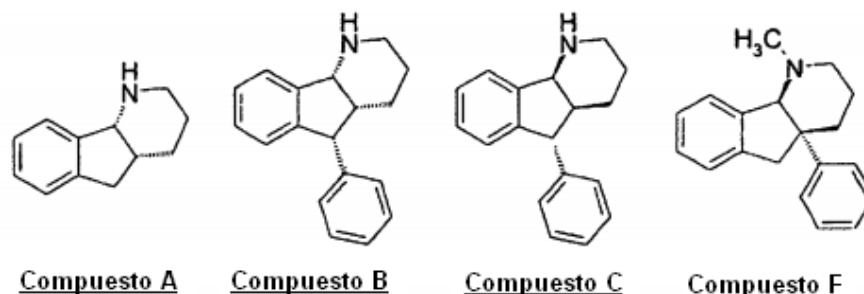
[Tabla 1]

Ejemplo N°	K _i /µM	Ejemplo N°	K _i /µM
1	0,9	69	1,3
3	1,2	73	7,1
13	2,0	11	4,0
15	8,5	81	2,0
17	2,0	82	6,7
22	5,1	83-1	0,6
32	6,8	83-2	2,7
38-1	0,5	84-1	0,5
38-2	6,3	84-2	1,1
42	1,3	Compuesto A	38
56	1,5	Compuesto B	23
63	0,8	Compuesto C	20
68	0,6	Compuesto F	3,4

Adicionalmente, en la Tabla 1 y en los Ejemplos de Ensayo a continuación, cada uno de Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, y Compuesto F representa (4aRS,9bRS)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,5RS,9bRS)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,5SR,9bRS)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, y (4aRS,9bRS)-1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina,

cada uno de los cuales es un compuesto conocido que tiene la siguiente estructura química.

[Quim. 13]



Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de Determinación de la Concentración de Calcio Intracelular por FLIPR (Lector de Placas de Formación de Imágenes Fluorométricas)

5

1) Preparación de Neurocitos de Rata de Primera Generación

Anestesiadas con éter, se dejaron morir ratas Wistar (Nippon SLC) en el día 19º de embarazo a causa de la pérdida de sangre por incisión en el pecho. Se abrió el abdomen, y se extrajo el útero, y se retiró el feto. Se retiró el cerebro entero, después se aisló el hemiserebro en medio Neurobasal (Glu, sin Asp; Gibco), y se retiró la meninge. El hemiserebro se recuperó por centrifugación, y se suspendió en una solución de dispersión de células (0,36 mg/ml de papaína, 150 U/ml DNasa 1, monohidrato de monohidrocloruro de L-cisteína al 0,02%, albúmina de suero bovino al 0,02%, glucosa al 0,5%, Ca²⁺, PBS sin Mg²⁺), y se trató a 37 °C durante 15 minutos. Ésto se centrifugó a 400 g durante 5 minutos, y el sobrenadante se retiró por succión. Ésto se suspendió en un medio de cultivo de neurocitos (Sumitomo Bakelite), y las masas celulares se retiraron usando un filtro. Se hizo un recuento del número de células vivas, y se incubaron 100.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (Biocoat PDL96W negro/transparente (Nippon Becton Dickinson)) (37 °C, 5% de CO₂).

10

15

20

2) Determinación de la Concentración de Calcio Intracelular por FLIPR (Lector de Placas de Formación de Imágenes Fluorométricas)

El medio de cultivo de los neurocitos de rata de primera generación (DIV7-9) se retiró por succión, y se lavaron las células una vez con 100 µl de un tampón de ensayo (Solución Salina Balanceada de Hank (Ca²⁺, sin Mg²⁺), HEPES-NaOH 20 mM (pH 7,4), CaCl₂ 1 mM). Se añadieron a ésto 100 µl del tampón de ensayo que contenía Fluo3 (Dojin Chemical), y se incubó durante 1 hora (37 °C, 5% de CO₂). Las células se lavaron tres veces con 100 µl del tampón de ensayo, y después se disolvió una solución del compuesto en 1 µl de dimetilsulfóxido, y se añadieron a ésto 100 µl del tampón de ensayo que contenía tetrodotoxina 2,5 µM (concentración final) y se incubó durante 30 minutos (37 °C, 5% de CO₂). La intensidad de la fluorescencia se midió en intervalos de dos segundos, y diez segundos después del comienzo de la medida, se añadieron a ésto 50 µl de una solución de ligando (Solución Salina Balanceada de Hank (Ca²⁺, sin Mg²⁺), HEPES-NaOH 20 mM (pH 7,4), CaCl₂ 1 mM, NMDA 9 µM, glicina 30 µM) que contenía la solución del compuesto disuelto en 0,5 µl de dimetilsulfóxido, y se midió la intensidad de la fluorescencia durante 120 segundos a partir del comienzo de la medida. Se promediaron los datos medidos durante el total de 120 segundos (60 veces en total). La tasa de inhibición del MK-801 10 µM relativo al caso en el que sólo se añadió dimetilsulfóxido se fijó en el 100%, concentración en la que el compuesto mostró una tasa de inhibición del 50% que se calculó como CI₅₀.

25

30

35

Como resultado, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención presentaron una acción antagonista del receptor NMDA con valores de CI₅₀ en el ensayo anterior de 100 µM o inferior. Los resultados de algunos de los compuestos Ejemplo en el presente ensayo se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ejemplo Nº	CI ₅₀ /µM		Ejemplo Nº	CI ₅₀ /µM
1	5,1		82	94
3	6,8		83-1	3,1
22	34		83-2	12
63	3,0		84-1	1,8
81	21		84-2	6,1

40

Ejemplo de Ensayo 3: Acción Inhibidora de MES (Convulsión Máxima por Electroshock)

Se administró por vía oral un compuesto de ensayo a un ratón macho ddy, se evaluó una acción inhibidora de las convulsiones producidas por un electroshock aplicado 30 minutos más tarde (Intervalo 10 ms, Duración 0,9 ms, Amplitud 50 mA, Entrada 0,2 s), y se midió una acción inhibidora del receptor NMDA in vivo (Palmer GC, Harris EW, Ray R, Stagnitto ML, Schmiesing RJ. Arch Int Pharmacodyn Ther. Mayo-Junio de 1992; 317: 16-34,).
 Como resultado, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención presentaron una acción anticonvulsiva con un valor ED₅₀ de 50 mg/kg o inferior en el ensayo anterior. Los resultados de algunos de los compuestos de Ejemplo en el presente ensayo se muestran en La Tabla 3. Además, los compuestos conocidos Compuesto A y Compuesto F no presentaron una acción anticonvulsiva incluso a 80 mg/kg y a 100 mg/kg, respectivamente.

[Tabla 3]

Ejemplo N°	ED ₅₀ mg/kg, po	Ejemplo N°	ED ₅₀ mg/kg, po
1	6,8	68	26
3	39	81	9,1
13	14	82	19
15	38	83-1	6,2
17	4,2	84-1	4,2
22	11	84-2	28
32	26	Compuesto A	> 80
42	31	Compuesto F	> 100
63	5,8		

Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo de laberinto en Y Usando Ratón con Déficit de Magnesio

Se puede evaluar una acción de mejora de un trastorno de aprendizaje de un compuesto de ensayo sobre un trastorno de aprendizaje producido por una deficiencia de magnesio (Bardgett ME, Schultheis PJ, McGill DL, Richmond RE, Wagge JR. Magnesium deficiency impairs fear conditioning in mice. Brain Res 2005; 1038: 100-6,.) a través de un ensayo de laberinto en Y (Maurice T, Privat A. SA4503, a novel cognitive enhancer with σ 1 receptor agonist properties, facilitates NMDA receptor-dependent learning in mice. Eur J Pharmacol 1997; 328: 9-18.).

Como resultado de los ensayos que se han descrito anteriormente, se confirmó que el compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una acción inhibidora del receptor NMDA y se puede usar de esta manera en forma de un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares.

Se puede preparar una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases del compuesto de acuerdo con la presente invención como un principio activo de acuerdo con un método usado generalmente, usando un excipiente farmacéutico, un vehículo farmacéutico, o similar, que se usa habitualmente en la técnica.

La administración se puede llevar a cabo en cualquier forma de administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas, o similares; o por administración parenteral a través de inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, o intramusculares, supositorios, colirios, pomadas oculares, preparaciones líquidas percutáneas, pomadas, parches percutáneos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores, y similares.

Como la composición sólida para la administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En tal composición sólida, se mezclan una o dos o más clases de principios activos con al menos un excipiente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona, y/o aluminometasilicato de magnesio. De acuerdo con un método convencional, la composición puede contener aditivos inertes tales como un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetilalmidón sódico, un agente estabilizante, y un agente solubilizante. Según lo demande la ocasión, los comprimidos o las píldoras se pueden recubrir con una cobertura de azúcar, o con una película de un material gástrico o entérico.

La composición líquida para la administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inerte usado generalmente en forma de agua purificada o de etanol. Además del diluyente inerte, esta composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un agente solubilizante, un agente de humedecimiento, y un agente de suspensión, un edulcorante, un sabor,

un aroma, y un antiséptico.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen preparaciones líquidas, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero salino fisiológico. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbato 80 (Japanese Pharmacopeia), y similares. Tal composición puede contener adicionalmente un agente para la tonicidad, un antiséptico, un agente de humedecimiento, un agente emulgente, un agente dispersante, un agente estabilizante, o un agente solubilizante. Éstos están esterilizados, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por una mezcla de bactericidas, o por irradiación. Además, éstos también se pueden usar preparando una composición sólida estéril, y disolviéndolos o suspendiéndolos en agua estéril o en un disolvente estéril para la inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, parches, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizaciones, lociones, colirios, pomadas oculares, y similares. Los agentes contienen bases de pomada, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, y similares usadas generalmente. Los ejemplos de bases de pomada o las bases de loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán, y similares.

Como los agentes transmucosales tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se usan aquéllos en forma de un estado sólido, líquido, o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede añadir a ésto un excipiente conocido, y también un agente para el ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similar de manera apropiada. Para su administración, se puede usar un dispositivo apropiado para la inhalación o para el soplado. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar sólo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o suspensión junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o un pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación para la administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso único o para administración múltiple, y se puede usar un polvo seco con una cápsula que contiene un polvo. Como alternativa, ésto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol presurizado que usa un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares, u otras formas.

En la administración oral, la dosis diaria generalmente es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg, de peso corporal, administrada en una porción o en porciones divididas de 2 a 4. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Adicionalmente, un agente transmucosal se administra en una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos más veces al día. La dosis se decide de manera apropiada en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad, y el género, y similar.

El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede usar en combinación con diversos agentes para el tratamiento o la prevención de las enfermedades para las que se considera que el compuesto es eficaz de acuerdo con la presente invención. La preparación combinada se puede administrar de forma simultánea, o de forma separada y continuamente o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para su coadministración pueden ser una mezcla, o se pueden preparar de forma individual.

Ejemplos

Más adelante en el presente documento, los procesos de producción para los compuestos de acuerdo con la presente invención se describirán con más detalle con referencia a los Ejemplos. Además, se describirán los procesos de producción para los compuestos de partida en los Ejemplos Preparativos. El compuesto de acuerdo con la presente invención también se puede preparar a través de una combinación de los procesos de producción o los métodos que son obvios para una persona experta en la materia.

Además, algunas veces se pueden usar las siguientes abreviaturas en los Ejemplos, Ejemplos Preparativos, y Tablas que se describen más adelante.

Ep: Ejemplo Preparativo número, Ej: Ejemplo número, ESTRUCTURA: fórmula química estructural (también, entre los compuestos mostrados en estereoquímica, uno denotado como "quiral" representa un compuesto que tiene una configuración estérica, y los otros compuestos representan racémico), Sal: sal (que representa el compuesto que se aisló en forma de las siguientes sales).

CL: hidrocloreuro, BR: hidrobromuro, MS: metanosulfonato, OX: oxalato, FM: fumarato. Adicionalmente, un espacio o ninguna descripción significa que el compuesto se aisló como una forma libre.), Sin: proceso de producción (el número muestra que el compuesto se preparó en el mismo proceso de producción que en el compuesto que tiene su número como el número de Ejemplo Preparativo o el número de Ejemplo en la sección), Datos: datos físicos (que representan los datos del analizador por debajo del compuesto. Cl+: Cl[M+H]⁺, El+: El[M]⁺, FAB+: FAB-MS [M+H]⁺, ESI+: ESI-MS [M+H]⁺, APCI+: APCI-MS [M+H]⁺, RMN-DMSO_d: δ (ppm) de los picos en RMN ¹H en dimetilsulfóxido-

δ , RMN- CDCl_3 : δ (ppm) de los picos en RMN ^1H en CDCl_3 , RMN- CD_3OD : δ (ppm) de los picos en RMN ^1H en CD_3OD . Además, para algunos compuestos, sólo se describen los picos característicos.)

Adicionalmente, en las Tablas, para el Ejemplo 79-1 y el Ejemplo 79-2, el Ejemplo 80-1 y el Ejemplo 80-2, el Ejemplo 83-1 y el Ejemplo 83-2, y el Ejemplo 84-1 y en Ejemplo 84-2, no se determina la disposición absoluta, respectivamente, pero cada uno representa diferentes compuestos.

Ejemplo Preparativo 1

A una solución de 2-metilindan-1-ona (100 g) en 2-propanol (1 l) se añadió terc-butóxido potásico (15,4 g) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos, y después se añadió gota a gota a ésto acrilonitrilo (36,5 g) durante más de 30 minutos. El líquido de la reacción se agitó adicionalmente durante 30 minutos enfriando con hielo, y después se añadió a ésto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 1 (132 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 2

Se disolvieron 2-etilindan-1-ona (1,6 g) y terc-butóxido potásico (560 mg) en terc-butanol (20 ml), y se añadió a ésto acrilonitrilo (663 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió a ésto ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 2 (1,92 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 3

El compuesto del Ejemplo Preparativo 109 (3,04 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y terc-butanol (15 ml), y se añadieron a ésto terc-butóxido potásico (300 mg) y acrilonitrilo (1,5 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió al líquido de la reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 3 (1,45 g) en forma de una sustancia oleosa.

Ejemplo Preparativo 19

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 1 (132 g) en metanol (700 ml) se añadió en porciones borohidruro sódico (12,6 g) enfriando con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió acetona a ésto, seguido de agitación durante 1 hora adicional. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió a ésto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml), dos veces con agua (400 ml), y con salmuera saturada (200 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 19 (131 g) en forma de una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo Preparativo 20

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 2 (1,92 g) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (340 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetona a ésto, la solución de la reacción se concentró a presión reducida, y se añadió después a ésto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 20 (1,93 g) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 21

El compuesto del Ejemplo Preparativo 3 (258 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), y se añadió a ésto borohidruro sódico (40 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron a la solución de la reacción agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 21 (260 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo Preparativo 38

Se calentó una solución de ácido metanosulfónico (23,5 g) en 1,2-dicloroetano (640 ml) a 80 °C, seguido de agitación, y se añadió gota a gota a esto una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 19 (32,8 g) en 1,2-dicloroetano (180 ml) durante más de 30 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora adicional, la solución de la reacción se enfrió con hielo, y posteriormente se añadió a esto agua con hielo (200 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (200 ml), y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se solidificó después por adición de éter diisopropílico para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 38 (18,3 g) en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo Preparativo 39

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 20 (1,93 g) en 1,2-dicloroetano (120 ml) se añadió ácido metanosulfónico (870 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriamiento con hielo, se añadió a esto una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M para la neutralización, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 39 (879 mg) en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo Preparativo 40

A una solución de ácido metanosulfónico (0,1 ml) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 21 (255 mg) en 1,2-dicloroetano (5,0 ml) a 80 °C durante más de 20 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 3 horas, la solución de la reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M enfriando con hielo, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 40 (170 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo Preparativo 56

A una solución de cis-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-9H-fluoren-9-ona (1,4 g) y 2-bromoetilmetil éter en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió yoduro sódico (1,1 g), y después se añadió a esto hidruro sódico oleoso al 55% (655 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió agua a esto, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se lavó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 56 (808 mg) en forma de un aceite de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 59

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 56 (808 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno (6,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a esto, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadió a esto azida sódica (430 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a esto, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 59 (844 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 62-1 y Ejemplo Preparativo 62-2

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 59 (600 mg) en éter dietílico (3,6 ml) se añadió tri-n-butil fosfina (476 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Enfriando con hielo, se añadieron secuencialmente a esto una solución de metilitio 1 M en éter dietílico (7,1 ml) y una solución de un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (0,60 ml) en éter dietílico (3,0 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 3 horas, se añadió a esto una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó después a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 10:1:0,1) para obtener una sustancia oleosa (212 mg).

Ésto se disolvió en piridina (5 ml), y se añadió a ésto cloroformiato de bencilo (400 mg), seguido de agitación a 50 °C durante una noche. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 62-1 (40 mg) y el compuesto del Ejemplo Preparativo 62-2 (30 mg), respectivamente, en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 63-1 y Ejemplo Preparativo 63-2

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 61 (630 mg) en éter dietílico (7 ml) se añadió tri-n-butil fosfina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron a ésto una solución de metililitio 1 M en éter dietílico (6,8 ml) y un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (0,576 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a ésto una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 2:1, cloroformo:metanol: amoniaco acuoso saturado = 10:1:0,1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 63-2 (135 mg) y una sustancia oleosa (306 mg).

Después, esta sustancia oleosa se disolvió en piridina (5 ml), y se añadió a ésto cloroformiato de bencilo (0,324 ml) enfriando con hielo, seguido de calentamiento a 80 °C y de agitación durante 3 días. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 63-1 (95 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 64

A una solución de 2-metilindan-1-ona (4,5 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió hidruro sódico oleoso al 55% (1,34 g) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Por otro lado, se agitaron 4-bromobutanonitrilo (6,15 g) y yoduro sódico (6,22 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla de la reacción se añadió a la solución de la reacción que se ha descrito anteriormente enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 64 (3,31 g) en forma de una sustancia oleosa.

Ejemplo Preparativo 65

A una suspensión de níquel Raney (440 mg) que se había lavado suficientemente con agua se añadió metanol (20 ml), y después se añadió a ésto una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 64 (1,6 g) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 65 (494 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 66

A una solución mixta del compuesto del Ejemplo Preparativo 26 (1,12 g) y yoduro de metilo (0,48 ml) en N,N-dimetil formamida (20 ml) se añadió hidruro sódico oleoso al 55% (269 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió a la solución de la reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 66 (1,12 g) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 67

A una solución de diisopropilamina (0,97 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de n-butillitio 1,58 M en tetrahidrofurano (4,38 ml) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió a ésto el compuesto del Ejemplo Preparativo 66 (1,06 g), seguido de agitación durante 2 horas adicionales. Se añadió a ésto yoduro de metilo (0,862 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. A la solución de la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó después con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (100 ml), y se añadió a ésto ácido metanosulfónico (0,30 ml) agitando mientras se calentaba a 80 °C durante 3 horas. La solución de la reacción se enfrió, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo,

y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 67 (718 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

5 Ejemplo Preparativo 68

10 A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 1 (35,8 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió una solución de bromuro de metil magnesio 1 M en tetrahidrofurano (215 ml) a -78 °C, seguido de agitación durante más de 4 horas, calentando lentamente a temperatura ambiente, y agitando adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a esto una solución de cloruro de amonio saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 68 (29,0 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

15 Ejemplo Preparativo 69

20 A una suspensión del compuesto del Ejemplo Preparativo 68 (9,3 g) y azida sódica (7,0 g) en cloroformo (200 ml) se añadió ácido trifluoroacético (8,4 ml) enfriando con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió a la solución de la reacción una solución de amoniaco acuoso al 10%, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en metanol (200 ml), y se añadió a esto paladio sobre carbono al 10% (700 mg), seguido de agitación durante una noche a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (100 ml). La fase acuosa se alcalinizó añadiendo una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniaco acuoso saturado = 20:1:0,1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 69 (2,15 g) en forma de una sustancia oleosa incolora.

30 Ejemplo Preparativo 70-1 y Ejemplo Preparativo 70-2

35 A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 69 (6,45 g) en tolueno (100 ml) se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio 0,99 M en tolueno (76 ml) a -78 °C. El líquido de la reacción se calentó lentamente a -35 °C durante más de 3 horas, y después se añadió a esto metanol (10 ml). Además, se añadió a esto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y filtrando a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (6,0 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (600 ml), y se añadió a esto tetraisopropóxido de titanio (8,9 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a esto triacetoxiborohidruro sódico (12,7 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de la reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido sódico 4 M con hielo, y se filtró después a través de Celite, y el filtrado se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml), y se añadió a esto a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se añadió a esto cloroformiato de bencilo (6,7 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de la reacción se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 70-1 (1,97 g) y el compuesto del Ejemplo Preparativo 70-2 (1,72 g), respectivamente, en forma de una sustancia oleosa incolora.

50 Ejemplo Preparativo 71

55 A una solución de 2-metilindan-1-ona (1,02 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una solución de hexametil disilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (8,4 ml) a -70 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a esto 2-(3-bromopropil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (2,23 g), seguido de agitación adicional a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de la reacción se calentó a 0 °C, y después se añadió a esto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó después sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 10:1-1:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 71 (422 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 72-1 y Ejemplo Preparativo 72-2

65 A una solución de 6a-metil-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno (5,5 g) y cloroacetnitrilo (20 ml) se añadió ácido metanosulfónico (5,0 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y agitando después a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua enfriada con hielo,

seguido de agitación durante 30 minutos y extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó después sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 72-1 (2,73 g) en forma de un sólido incoloro, y adicionalmente el compuesto del Ejemplo Preparativo 72-2 (0,49 g) en forma de un sólido de color pardo pálido, respectivamente.

Ejemplo Preparativo 73

A una suspensión de hidruro sódico oleoso al 55% (500 mg) en tetrahidrofurano (75 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 72-1 (500 mg) en tetrahidrofurano (75 ml) a 80 °C durante más de 2 horas, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de la reacción se enfrió, se añadieron a ésta agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 73.

Ejemplo Preparativo 75

A una solución de 3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propanonitrilo (724 mg) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (148 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml), y se añadió a éste p-toluenosulfonato de piridinio (500 mg), seguido de calentamiento con agitación a 100 °C durante 3 días. La solución de la reacción se enfrió, se añadió a ésta una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 75 (575 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 76

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 75 (575 mg) en cloroformo (20 ml) se añadieron hidrogenocarbonato sódico (856 mg) y ácido 3-cloroperbenzoico al 75% (928 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de la reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 76 (629 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 77

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 76 (625 mg) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió ácido metanosulfónico (486 mg) enfriando con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 6 horas, se añadió a ésta una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó después a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 77 (100 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo Preparativo 78

A una solución de una forma libre del compuesto del Ejemplo 66 (668 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (645 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a éste, seguido de la extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera saturada, y secando después sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 100:0-60:40) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 78 (829 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 79

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 78 (100 mg) en etanol (3 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 6 M, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas. La solución de la reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo ácido clorhídrico 1 M (30 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron secuencialmente hidrocloreto de metilamina (103 mg), 1-hidroxibenzotriazol (83 mg), hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (117 mg), y trietilamina (0,21 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la mezcla de la reacción una solución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó después sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 79 (104 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

5

Ejemplo Preparativo 82

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 78 (113 mg) en tolueno (1,5 ml) se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (0,8 ml) a -70 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió lentamente a la solución de la reacción metanol, seguido de agitación durante 20 minutos, y la solución de la reacción se vertió después en ácido clorhídrico 1 M enfriando con hielo. Ésto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. Posteriormente, el residuo se disolvió en metanol, y se añadió a ésto borohidruro sódico (14 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió a ésto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, lavando con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y secando después sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 82 (114 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

10

15

20

Ejemplo Preparativo 83

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 82 (53 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron hidruro sódico oleoso al 55% (8 mg) y yoduro de metilo (0,1 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a ésto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera saturada, y secando después sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 100:0-80:20) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 83 (40 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

25

30

Ejemplo Preparativo 84

A una solución de una forma libre del compuesto del Ejemplo 16 (1,17 g) en cloroformo (20 ml) se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y cloroformiato de bencilo (0,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió a ésto cloroformo y agua para llevar a cabo la separación del líquido, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó después sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 100:0-60:40) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 84 (1,72 g) en forma de un sólido incoloro.

35

40

Ejemplo Preparativo 86

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 85 (250 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico oleoso al 55% (39 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió a ésto yoduro de metilo (0,069 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a ésto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con cloroformo y secando sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 86 (219 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

45

50

Ejemplo Preparativo 88

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 84 (1,14 g) en N-metilpirrolidona (20 ml) se añadieron cianuro de cinc (388 mg), hidróxido de calcio (245 mg), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (960 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. Se añadieron a la solución de la reacción cloroformo y agua, los materiales insolubles se retiraron por filtración sobre Celite, y se llevó a cabo la separación del líquido. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 60:40-30:70) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 88 (988 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

55

60

Ejemplo Preparativo 89

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 84 (283 mg) en tolueno (5 ml) se añadieron secuencialmente pirrolidina (0,07 ml), terc-butóxido sódico (95 mg), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (19 mg), y (2-bifenil)diclohexilfosfina (29 mg), seguido de agitación a 85 °C durante 5 horas. A la mezcla de la reacción se

65

añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo la separación del líquido, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 89 (102 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 90

A una mezcla de (4aRS,9bRS)-9b-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridina-4a-carboxilato de metilo (770 mg) en tolueno (10 ml) se añadió una solución de bis(2-metoxietoxi)dihidruro de sodio y de aluminio al 70% en tolueno (4,2 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. A la solución de la reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M enfriando con hielo, seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (10 ml), y se añadieron a éste cloroformiato de bencilo (1,5 g) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución de la reacción amoníaco acuoso saturado (4 ml), seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 1:1-0:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 90 (361 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 91

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 90 (180 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico oleoso al 55% (45 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos enfriando con hielo. Se añadió a éste yoduro de metilo (0,06 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora adicional, y se añadió a éste una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 91 (167 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 93

A una solución de (4aRS,9bRS)-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridina-4a-carboxilato de metilo (200 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una solución de bromuro de metil magnesio 1 M en tetrahidrofurano (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió a éste una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 92 (102 mg) en formar una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo Preparativo 94

A una solución de (4aRS,9bRS)-2-oxo-1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridina-4a-carboxilato de metilo (2,0 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 5 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a éste ácido clorhídrico concentrado (12 ml) enfriando con hielo, y seguido después de agitación adicional durante 30 minutos, y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 94 (1,68 g) en forma de un polvo blanquecino.

Ejemplo Preparativo 95

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 94 (400 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron secuencialmente hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (497 mg), 1-hidroxibenzotriazol (233 mg), piperidina (295 mg), y trietilamina (350 mg). Después de agitar el líquido de la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, se añadió a éste una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 95 (388 mg) en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo Preparativo 99

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 38 (510 mg) y yoduro de metilo (0,24 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico oleoso al 55% (133 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(cloroformo:metanol = 30:1) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 99 (536 mg) en forma de un sólido viscoso incoloro.

Ejemplo Preparativo 100

5 A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 40 (650 mg) y trietilamina (363 ml) en metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% con un contenido en agua del 50% (500 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. Los materiales insolubles se retiraron por filtración a través de Celite, y el filtrado se sometió a la separación del líquido con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 100 (395 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo Preparativo 101

15 A una suspensión de 3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (5,08 g) y carbonato potásico (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió yoduro de etilo (2,5 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 13 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 101 (4,51 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 102

25 A una solución mixta del compuesto del Ejemplo Preparativo 101 (4,51 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y terc-butanol (20 ml) se añadieron terc-butóxido potásico (500 mg) y acrilonitrilo (1,8 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a la solución de la reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 102 (4,37 g) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo Preparativo 103

35 Una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 102 (4,36 g) en cloruro de litio (2,0 g) en dimetilsulfóxido (40 ml) se agitó a 150 °C durante 3 horas, y se añadió a esto cloruro de litio (2,0 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. La solución de la reacción se enfrió, después se añadió a esto ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación durante un rato y de extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó después a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 103 (3,1 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 104

50 A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 103 (3,1 g) en cloroformo (50 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de la reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 104 (1,52 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 105

60 A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 104 (1,51 g) y piridina (5 ml) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,15 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 19 horas. A la solución de la reacción se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M enfriando con hielo, seguido de la extracción con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 105 (2,37 g) en forma de una sustancia oleosa incolora.

65

Ejemplo Preparativo 106

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 105 (1,24 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno (1,6 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, y se añadieron a esto agua y ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 106 (350 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 107

A una solución de 4-bromobenzenotiol (5,0 g) y 2-bromopropionato de etilo (4,0 ml) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato potásico (4,4 g), seguido de calentamiento y de agitación a 60 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se añadió agua a esto, seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 107 (8,2 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo Preparativo 108

A una solución mixta del compuesto del Ejemplo Preparativo 107 (5,15 g) en etanol (25 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (70 ml) en tetrahidrofurano (25 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de la reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 108 (4,24 g) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo Preparativo 109

Al compuesto del Ejemplo Preparativo 108 (2,17 g) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (50 g), seguido de agitación a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió y después se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol) para obtener el compuesto del Ejemplo Preparativo 109 (715 mg) en forma de una sustancia oleosa de color rojo-marrón.

Ejemplo 1

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 39 (879 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (400 mg), seguido de calentamiento y de agitación a 60 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió con hielo, y se añadieron secuencialmente a esto agua (0,4 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0,4 ml), y agua (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a esto sulfato de magnesio anhidro, seguido de agitación y después filtrando a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (817 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 13

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 100 (472 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de un complejo de borano tetrahidrofurano 1,02 M en tetrahidrofurano (6,6 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas y después enfriando a temperatura ambiente. A la mezcla de la reacción se añadió piperidina (2,0 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. Después, se añadió agua a esto, seguido de la extracción con acetato de etilo, y lavando con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (4aRS,9bRS)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridina (396 mg) en forma de una sustancia oleosa. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y después se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bRS)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 22

A una mezcla del compuesto del Ejemplo Preparativo 38 (42,5 g) en tolueno (600 ml) se añadió lentamente gota a gota una solución de bis(2-metoxietoxi)dihidruro de sodio y de aluminio al 70% en tolueno (182 g) enfriando con

hielo. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa hidróxido sódico 1 M enfriando con hielo. La mezcla se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, seguido de la extracción dos veces con ácido clorhídrico 2 M (150 ml). La fase acuosa se alcalinizó con hidróxido sódico, seguido de la extracción con tolueno y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (34 g) en forma de una sustancia oleosa. Ésto se transformó en un hidrocloreuro a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreuro de (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 26-1 y Ejemplo 26-2

El compuesto del Ejemplo Preparativo 95 (388 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió a ésto una solución de un complejo de borano tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (2 ml). Después de agitar a 60 °C durante 5 horas, se añadió a ésto una solución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol enfriando con hielo, seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora adicional. Se añadió a ésto una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M enfriando con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 10:1-4:1) para obtener (4aRS,9bSR)-4a-(piperidin-1-ilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (66 mg) y (4aRS,9bRS)-4a-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (182 mg), respectivamente. Cada uno de estos compuestos se transformaron en un hidrocloreuro a través de un método convencional, se lavaron con 2-propanol/acetato de etilo, y se recogieron por filtración para obtener hidrocloreuro de (4aRS,9bSR)-4a-(piperidin-1-ilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 26-1] e hidrocloreuro de (4aRS,9bRS)-4a-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 26-2], respectivamente, en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 30

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 63-2 (135 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (100 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de la reacción se añadieron secuencialmente agua (0,1 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0,1 ml), y agua (0,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió a ésto sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 20:1:0,1) para obtener una sustancia oleosa incolora (34 mg). Ésto se transformó en un hidrocloreuro a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreuro de (3aRS,8bSR)-3a-fenil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol (30 mg) en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 31

A una suspensión mixta de níquel Raney que se había lavado suficientemente con agua en agua (20 ml)/metanol (45 ml) se añadió una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 2 (1,77 g) en metanol (45 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. La suspensión de la reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 10:1:0,1) para obtener una sustancia oleosa (415 mg). Ésto se disolvió en 1,2-dicloroetano (40 ml), y se añadió a ésto triacetoxiborohidruro sódico (848 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de la reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 20:1:0,1-10:1:0,1) para obtener (4aRS,9bSR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (183 mg) en forma de una sustancia oleosa. Ésto se transformó en un hidrocloreuro a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreuro de (4aRS,9bSR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 34-1 y Ejemplo 34-2

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 59 (240 mg) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió tri-n-butil fosfina (190 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a ésto ácido acético (0,27 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (299 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Se añadió a ésto una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1-2:1) para obtener (3aRS,7aSR,11bRS)-2,3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno[9,8a-b]pirrol (24 mg), y (3aRS,7aSR,11bRS)-1-etil-2,3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno[9,8a-b]pirrol (52 mg). Cada uno de éstos se transformó en un hidrocloreuro a

través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (3aRS,7aSR,11bRS)-2,3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno[9,8a-b]pirrol (8 mg) [Ejemplo 34-1] e hidrocloreto de (3aRS,7aSR,11bRS)-1-etil-2,3,4,5,6,7,7a,11b-octahidro-1H-fluoreno[9,8a-b]pirrol (39 mg) [Ejemplo 34-2], respectivamente, en forma de un polvo incoloro.

5

Ejemplo 36

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 60 (475 mg) en éter dietílico (5 ml) se añadió tri-n-butilfosfina (0,545 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron a esto una solución de un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (0,559 ml) y metilitio 1 M en éter dietílico (6,62 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió a la solución de la reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 4:1-2:1) para obtener (3aRS,8bSR)-3a,8b-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol en forma de una sustancia oleosa incolora. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con n-hexano/acetato de etilo, y se recogió después por filtración para obtener hidrocloreto de (3aRS,8bSR)-3a,8b-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol (80 mg) en forma de un polvo incoloro.

10

15

20

Ejemplo 37

Una suspensión de níquel Raney (2 ml) se lavó suficientemente con agua, y se añadió a esto una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 1 (1,99 g) en metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días en una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml), y se añadió a esto un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (1,85 g) enfriando con hielo. Se añadió adicionalmente una solución de metilitio 1 M en éter dietílico (30 ml) a la misma temperatura, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a esto una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo y secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 20:1:0,1) y después por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 10:1-2:1) para obtener (4aRS,9bSR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (746 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bSR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

25

30

35

Ejemplo 38-1 y Ejemplo 38-2

El compuesto del Ejemplo Preparativo 65 (404 mg) se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml), y se añadió a esto tetraisopropóxido de titanio (528 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a esto triacetoxiborohidruro sódico (788 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a esto una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de filtración a través de Celite, y el filtrado se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 10:1:0,1) para obtener (5aRS,10bRS)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina (27 mg) y (5aRS,10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina (185 mg). Cada uno de éstos se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (5aRS,10bRS)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina [Ejemplo 38-1] e hidrocloreto de (5aRS,10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina [Ejemplo 38-2], respectivamente, en forma de un polvo incoloro.

40

45

50

Ejemplo 39

El compuesto del Ejemplo Preparativo 71 (552 mg) se disolvió en ácido acético (10 ml), y se añadió a esto ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml), seguido de calentamiento a reflujo. La mezcla de la reacción se neutralizó mediante la adición de una cantidad de exceso de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y se añadió a esto borohidruro sódico enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió a esto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción, y después se añadió a esto una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 10:1-2:1) para obtener (4aRS,9bSR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (164 mg) en forma de una sustancia oleosa. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bSR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo

55

60

65

incolore.

Ejemplo 40-1 y Ejemplo 40-2

5 A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 57 (1,27 g) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno (12,4 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de la reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadió a esto azida sódica (809 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 días. Se añadió agua a la solución de la reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Además, el residuo se disolvió en metanol (20 ml), y se añadió a esto tri-n-butilfosfina (2,3 ml), seguido de agitación durante una noche. La solución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La fase acuosa se alcalinizó a través de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A partir de entonces, el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml), se añadió a esto ácido acético (1,78 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió a esto triacetoxiborohidruro sódico (2,64 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La fase acuosa se alcalinizó a través de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 2:1-1:1) para obtener (3aRS,8bSR)-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol (172 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora y adicionalmente una mezcla de productos de aminocetona (242 mg) en forma de una sustancia oleosa. Adicionalmente, la mezcla de aminocetona se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml), se añadió a esto ácido acético (0,36 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante 30 minutos, y se añadió a esto triacetoxiborohidruro sódico (2,64 g), seguido de calentamiento y agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La fase acuosa se alcalinizó a través de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 2:1-1:1) para obtener (3aRS,8bSR)-1-etil-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol (99 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora. Cada uno de los productos obtenidos se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (3aRS,8bSR)-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol [Ejemplo 40-2] e hidrocloreto de (3aRS,8bSR)-1-etil-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol [Ejemplo 40-1], respectivamente, en forma de un polvo incoloro.

40 Ejemplo 41

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 99 (229 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió tetracloreto de titanio (201 mg) a -20 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos, y se añadió gota a gota a esto una solución de bromuro de metil magnesio 1,4 M en tetrahidrofurano/tolueno. El líquido de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se calentó y se agitó a 60 °C durante una noche. A la mezcla de la reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 30%, la mezcla filtró después a través de Celite, y el filtrado se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó después a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso saturado = 10:1:0,1) para obtener (4aRS,9bRS)-1,2,2,4a-tetrametil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (19 mg) en forma de una sustancia oleosa. Ésto se transformó en una sal usando una cantidad equivalente de ácido metanosulfónico a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener metanosulfonato de (4aRS,9bRS)-1,2,2,4a-tetrametil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (15 mg) en forma de un polvo blanquecino.

Ejemplo 42

60 Se añadieron, a una solución de (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (140 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), una solución de formalina al 35% (0,55 ml) y ácido fórmico (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió a esto una cantidad de exceso de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para la neutralización, seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener una sustancia oleosa (150 mg). Ésto se transformó en un metanosulfonato usando una cantidad equivalente de ácido metanosulfónico a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener metanosulfonato de (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (193 mg) en forma

de un polvo incoloro.

Ejemplo 59

5 A una solución de (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (140 mg) y acetona (217 mg) en 1,2-dicloroetano se añadió triacetoxiborohidruro sódico (792 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió a esto una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó después a presión reducida para obtener (4aRS,9bRS)-1-isopropil-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (138 mg) en forma de una sustancia oleosa. Esto se transformó en una sal usando una cantidad equivalente de ácido metanosulfónico a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener metanosulfonato de (4aRS,9bRS)-1-isopropil-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (95 mg) en forma de un polvo incoloro.

15 Ejemplo 62

A una solución de (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (140 mg) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadieron ácido acético (0,214 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g), seguido de calentamiento y de agitación a 70 °C durante 3 horas. La solución de la reacción se alcalinizó a través de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (4aRS,9bRS)-1-etil-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (105 mg) en forma de una sustancia oleosa. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bRS)-1-etil-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (108 mg) en forma de un polvo incoloro.

20

25 Ejemplo 63

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 70-1 (1,97 g) en metanol (30 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (300 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración a través de Celite, el filtrado se concentró para obtener (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (1,17 g) en forma de una sustancia oleosa. Esto se transformó en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

30

35 Ejemplo 73

A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 83 (40 mg) en acetato de etilo (3 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (1 ml), seguido de agitación durante 3 días. La solución de la reacción se extrajo con agua, se alcalinizó a través de la adición de carbonato, y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (4aRS,9bRS)-4a-etil-8-(metoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina (23 mg) en forma de una sustancia oleosa. Esto se transformó en fumarato usando una cantidad equivalente de ácido fumárico a través de un método convencional, se lavó con acetonitrilo, y se recogió por filtración para obtener hidrocloreto de (4aRS,9bRS)-4a-etil-8-(metoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un polvo incoloro.

40

Ejemplo 78-1 y Ejemplo 78-2

50 Se transformó (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en una sal usando una cantidad equivalente de monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico, se repitió tres veces la cristalización en acetona para llevar a cabo la resolución óptica, y después el producto se transformó en una forma libre a través de un método convencional para obtener (-)-(4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 78-1] en forma de una sustancia oleosa incolora. (e.e. del 93%)

55 De forma análoga, la resolución óptica se llevó a cabo usando monohidrato del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico para obtener un enantiómero del compuesto del Ejemplo 78-1, (+)-(4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 78-2]. (e.e. del 97%)

La pureza óptica se midió por HPLC en las siguientes condiciones.

60 [columna: CHIRALCEL OD-RH (4,6 x 150 mm), eluyente: acetonitrilo/solución acuosa de KPF₆ 0,1 M = 35/65, caudal: 0,5 ml/min, longitud de onda UV: 210 nm, tiempo de retención: 7,6 min. (forma (+)), 8,7 min. (forma (-))]

Ejemplo 79-1 y Ejemplo 79-2

65 Se transformó (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en una sal usando una cantidad equivalente de monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico, se repitió tres veces la recristalización en acetato de etilo para llevar a cabo la resolución óptica, y después el producto se transformó en una forma libre a través de un

método convencional para obtener (-)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 79-1] en forma de sustancia oleosa incolora. (e.e. del 96%)

De forma análoga, la resolución óptica se llevó a cabo usando monohidrato del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico para obtener un enantiómero del compuesto del Ejemplo 79-1, (+)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 79-2]. (e.e. del 97%)

La pureza óptica se midió por HPLC en las siguientes condiciones.

[columna: CHIRALCEL OD-RH (4,6 x 150 mm), eluyente: acetonitrilo/solución acuosa de KPF₆ 0,1 M = 35/65, caudal: 0,5 ml/min, longitud de onda UV: 210 nm, tiempo de retención: 9,46 min. (forma (+)), 12,29 min. (forma (-))]

10 Ejemplo 80-1 y Ejemplo 80-2

(4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina se transformó en una sal usando una cantidad equivalente de ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico, recristalización en acetato de etilo y después se dirigió desde metanol para llevar a cabo la resolución óptica, y después el producto se transformó en una forma libre a través de un método convencional para obtener (-)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 80-1] en forma de una sustancia oleosa incolora (e e del 98%).

De forma análoga, la resolución óptica se llevó a cabo usando ácido (+)-di-p-toluoil-D-tartárico para obtener un enantiómero del compuesto del Ejemplo 80-1, (+)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina [Ejemplo 80-2] (e e del 98%).

La pureza óptica se midió por HPLC en las siguientes condiciones.

[columna: CHIRALCEL OD-RH (4,6 x 150 mm), eluyente: acetonitrilo/solución acuosa de KPF₆ 0,1 M = 35/65, caudal: 0,5 ml/min, longitud de onda UV: 210 nm, tiempo de retención: 7,92 min. (forma (+)), 9,72 min. (forma (-))]

25 Ejemplo 81

Se transformó (-)-(4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en un hidrocloreto a través de un método convencional, y después se recristalizó a partir de acetato de etilo/etanol para obtener hidrocloreto de (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un cristal incoloro.

30 Ejemplo 82

Se transformó (+)-(4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en un hidrocloreto a través de un método convencional y después se recristalizó a partir de acetato de etilo/etanol para obtener hidrocloreto de (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a, 5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en forma de un cristal incoloro.

35 Ejemplo 83-1 y Ejemplo 83-2

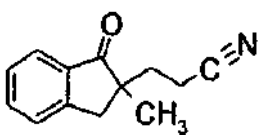
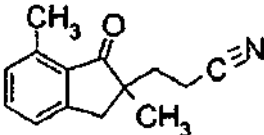
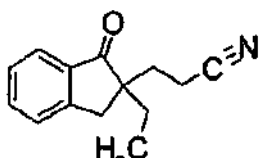
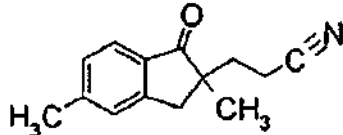
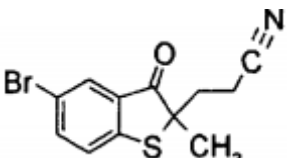
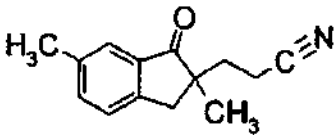
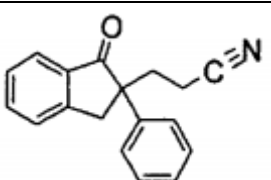
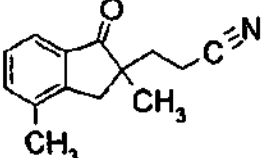
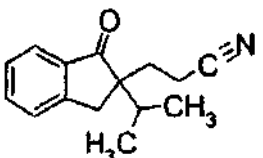
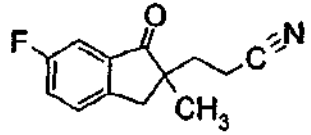
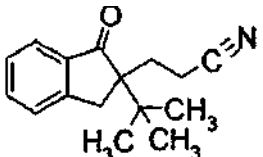
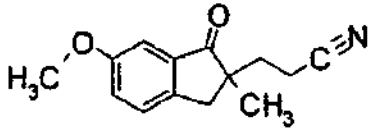
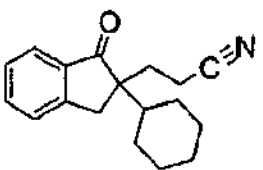
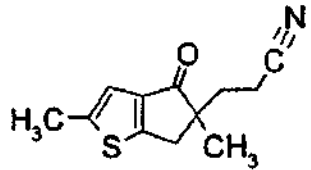
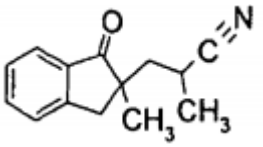
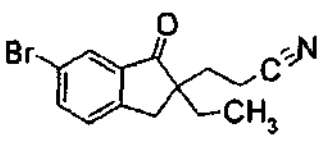
Se transformó cada uno de (-)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina y (+)-(4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y después se recogió por filtración para obtener, respectivamente, hidrocloreto de (4aR*,9bR*)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina y un enantiómero del mismo en forma de un polvo incoloro.

45 Ejemplo 84-1 y Ejemplo 84-2

Se transformó cada uno de (-)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina y (+)-(4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina en un hidrocloreto a través de un método convencional, se lavó con acetato de etilo, y después se recogió por filtración para obtener, respectivamente, hidrocloreto de (4aR*,9bR*)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina y un enantiómero del mismo en forma de un polvo incoloro.

Las fórmulas químicas estructurales de los compuestos de Ejemplo Preparativo se muestran en la Tabla 4 a la Tabla 12 a continuación. Adicionalmente, las fórmulas químicas estructurales de los compuestos Ejemplo se muestran en la Tabla 13 a la Tabla 25 a continuación. Adicionalmente, los procesos de producción y los datos físicos de los compuestos de Ejemplo Preparativo se muestran en la Tabla 26 a la Tabla 29 a continuación. Adicionalmente, los procesos de producción y los datos físicos de los compuestos de Ejemplo se muestran en la 30 a la Tabla 38 a continuación.

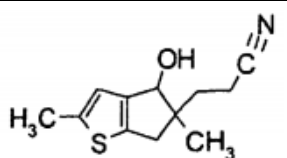
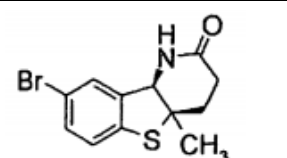
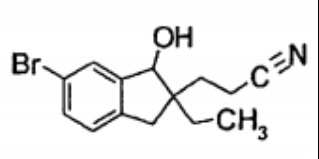
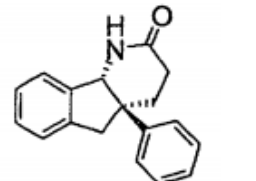
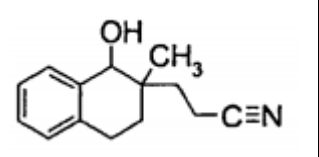
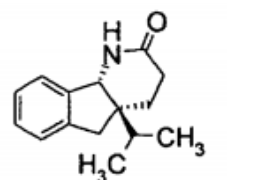
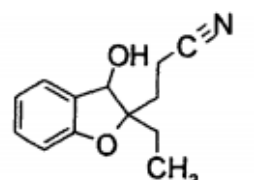
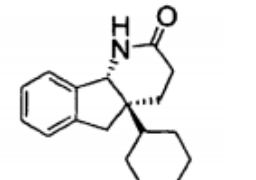
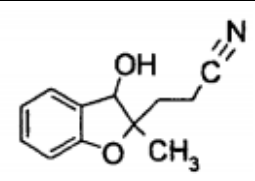
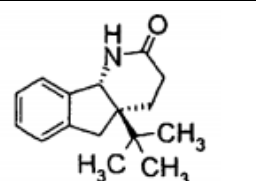
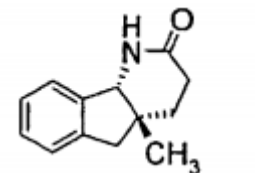
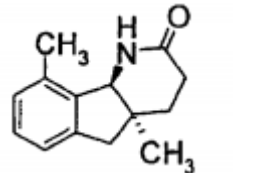
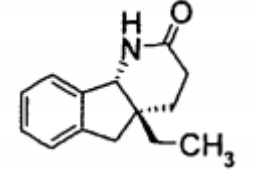
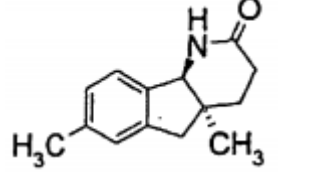
[Tabla 4]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

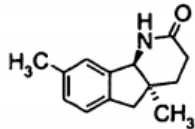
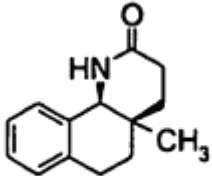
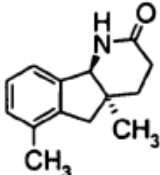
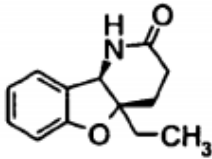
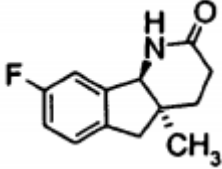
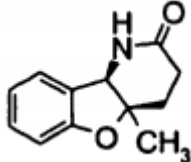
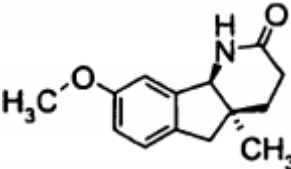
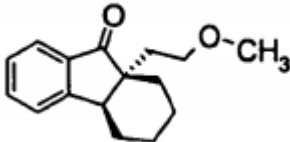
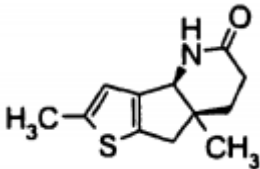
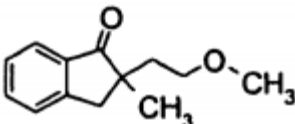
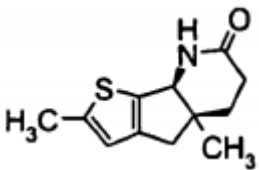
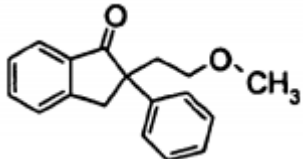
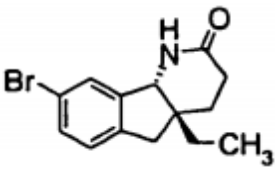
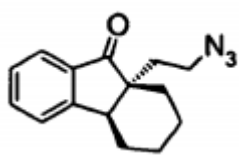
[Tabla 5]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	

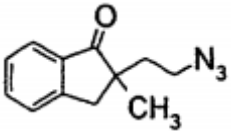
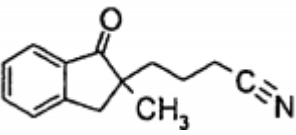
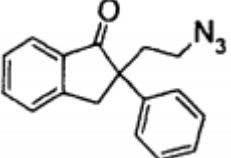
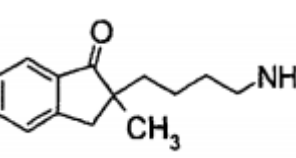
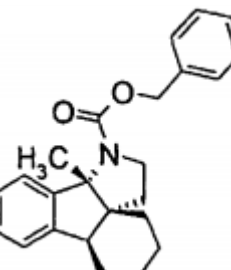
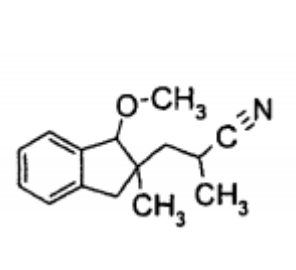
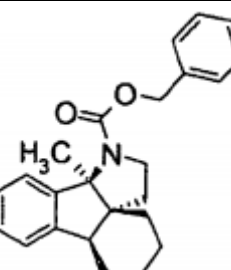
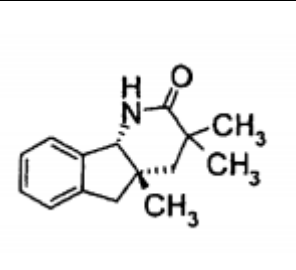
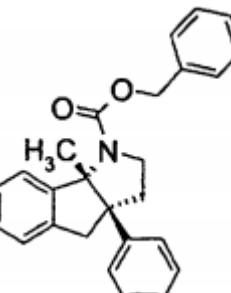
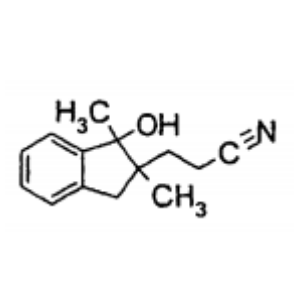
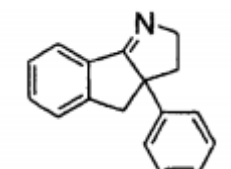
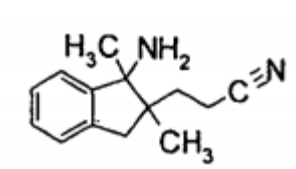
[Tabla 6]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
33		40	
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	
38		45	
39		46	

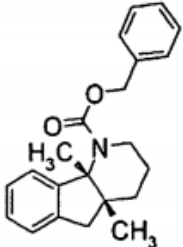
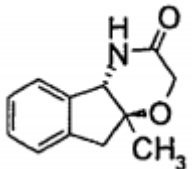
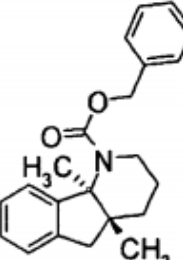
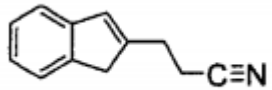
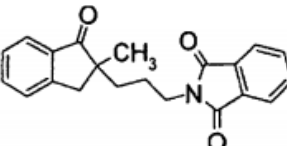

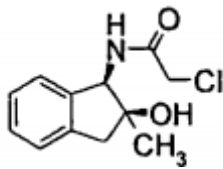
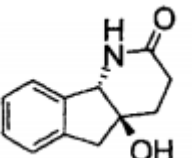
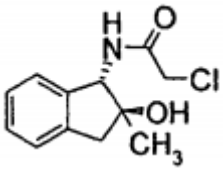
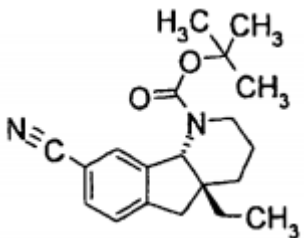
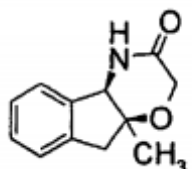
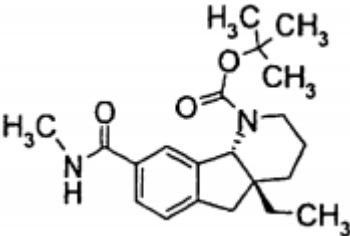
[Tabla 7]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
47		53	 (Ep comparativo)
48		54	
49		55	
50		56	
51-1		57	
51-2		58	
52		59	

[Tabla 8]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
60		64	
61		65	
62-1		66	
62-2		67	
63-1		68	
63-2		69	

[Tabla 9]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
70-1		74	
70-2		75	
71		76	
72-1		77	
72-2		78	
73		79	

[Tabla 10]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
80		84	
81		85	
82		86	
83		87	

[Tabla 11]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
88		92	
89		93	
90		94	
91		95	

Tabla [12]

Ep	ESTRUCTURA	Ep	ESTRUCTURA
96		103	
97		104	
98		105	
99		106	
100		107	
101		108	
102		109	

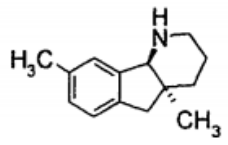
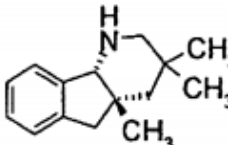
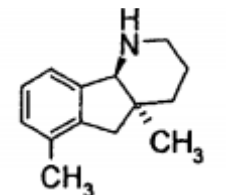
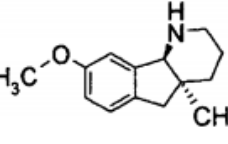
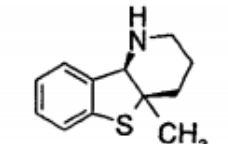
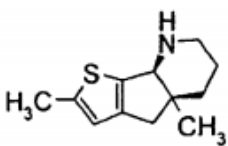
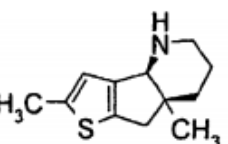
[Tabla 13]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
1		CL
2		CL
3		CL
4		CL
5		CL
6		CL
7		CL

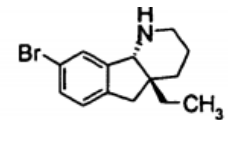
[Tabla 14]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
8		CL

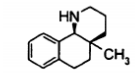
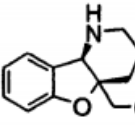
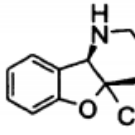
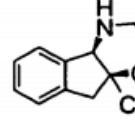
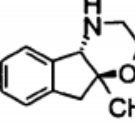
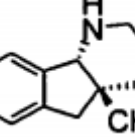
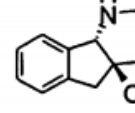
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
9		CL
10		CL
11		CL
12		CL
13		CL
14		CL
15		CL

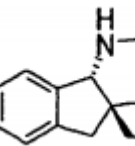
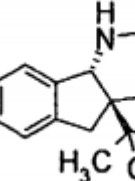
[Tabla 15]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
16		CL

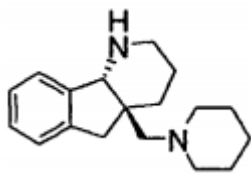
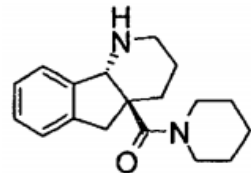
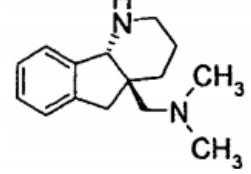
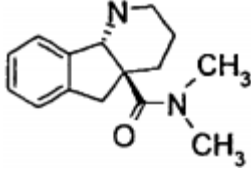
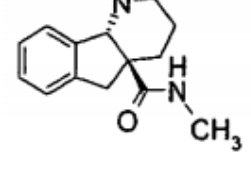
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
17	 <p>(ejemplo comparativo)</p>	CL
18		CL
19		CL
20		CL
21		CL
22		CL
23		CL

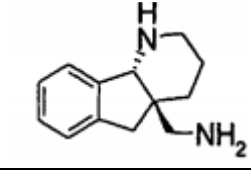
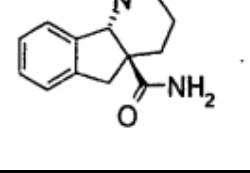
[Tabla 16]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
24		CL
25		CL

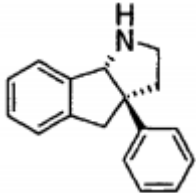
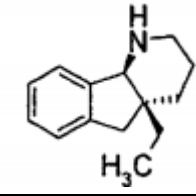
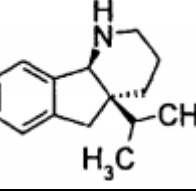
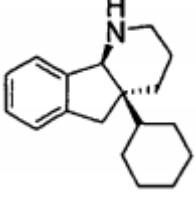
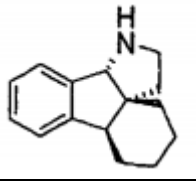
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
26-1		CL
26-2		CL
27-1		CL
27-2		CL
28		CL

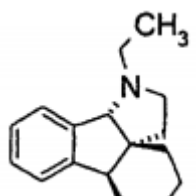
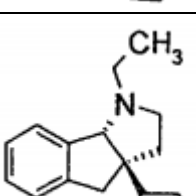
[Tabla 17]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
29-1		CL
29-2		CL

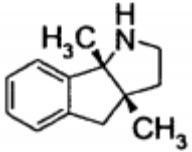
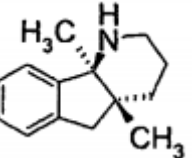
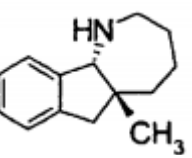
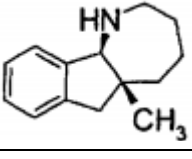
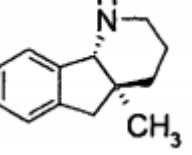
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
30		CL
31		CL
32		CL
33		CL
34-1		CL

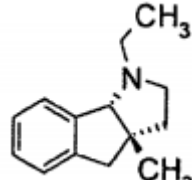
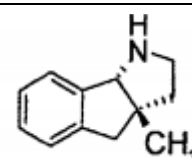
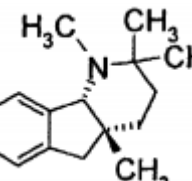
[Tabla 18]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
34-2		CL
35		CL

(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
36		CL
37		CL
38-1		CL
38-2		CL
39		CL

[Tabla 19]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
40-1		CL
40-2		MS
41		MS

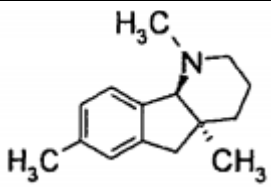
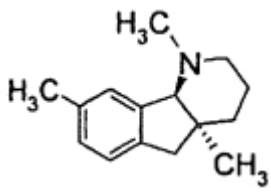
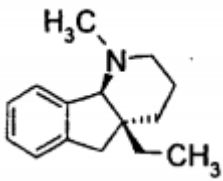
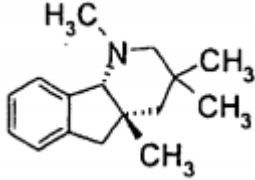
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
42		MS
43		BR
44		MS
45		MS

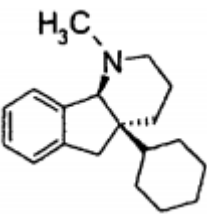
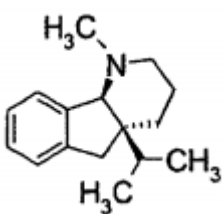
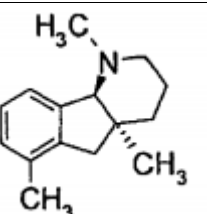
[Tabla 20]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
46		MS
47		MS
48		CL

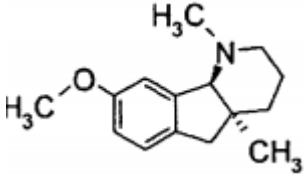
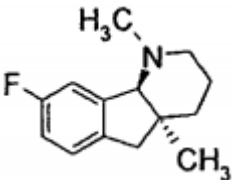
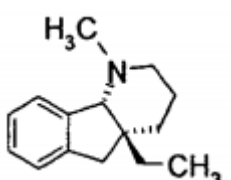
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
49		CL
50		CL
51		MS
52		MS

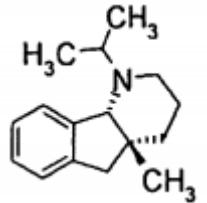
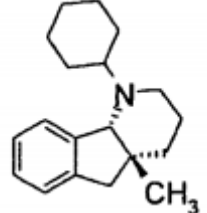
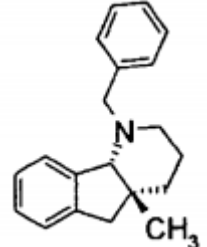
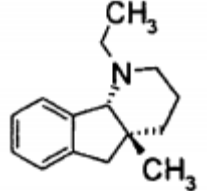
[Tabla 21]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
53		MS
54		MS
55		CL

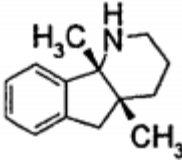
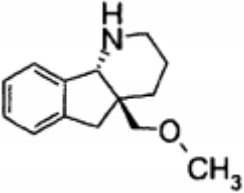
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
56		BR
57		BR
58		MS

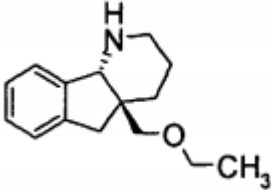
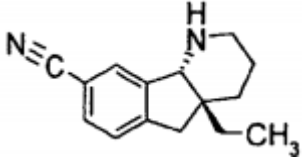
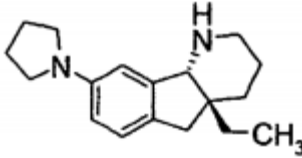
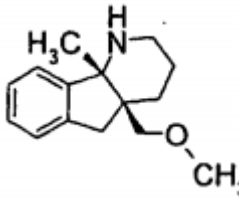
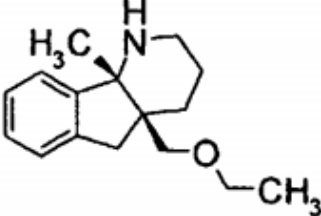
[Tabla 22]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
59		MS
60		MS
61		MS
62		CL

(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
63		CL
64		CL

[Tabla 23]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
65		CL
66		CL
67		ox
68		CL
69		CL

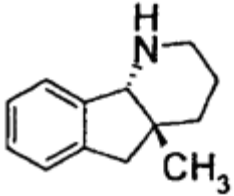
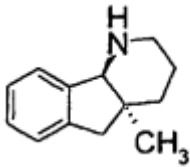
(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
70		CL
71		CL

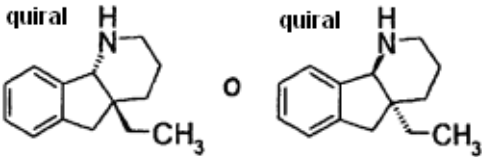
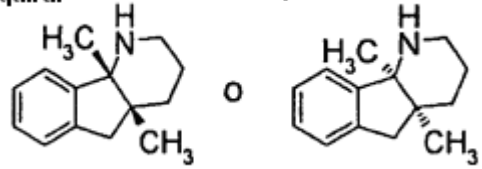
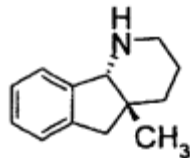
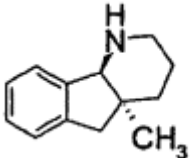
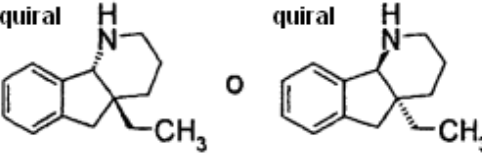
[Tabla 24]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
72		CL
73		FM
74		FM
75		FM
76		FM
77		FM

(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
78-1		
78-2		

[Tabla 25]

Ej	ESTRUCTURA	Sal
79-1 79-2		
80-1 80-2		
81		CL
82		CL
83-1 83-2		CL

(continúa)

Ej	ESTRUCTURA	Sal
84-1 84-2	<p>quiral quirar</p>	CL

[Tabla 26]

Ep	Sin	Datos
1	Ep 1	Cl+: 200.
2	Ep 2	Cl+: 214.
3	Ep 3	EI+: 295, 297.
4	Ep 1	EI+: 261.
5	Ep 1	Cl+: 228.
6	Ep 1	FAB+: 242.
7	Ep 1	FAB+: 268.
8	Ep 1	Cl+: 214.
9	Ep 1	EI+: 213.
10	Ep 1	Cl+: 214.
11	Ep 1	EI+: 213.
12	Ep 1	EI+: 213.
13	Ep 1	EI+: 217.
14	Ep 1	Cl+: 230.
15	Ep 1	ESI+: 220.
16	Ep 1	EI+: 292.
17	Ep 1	ESI+: 214.
18	Ep 1	ESI+: 202.
19	Ep 19	EI+: 201.
20	Ep 20	EI+: 215.
21	Ep 21	ESI+: 280, 282.(M-OH)+
22	Ep 19	EI+: 263.
23	Ep 19	Cl+: 230.
24	Ep 19	Cl+: 244.
25	Ep 19	Cl+: 270.
26	Ep 19	EI+: 215.
27	Ep 19	EI+: 215.
28	Ep 19	EI+: 215.
29	Ep 19	EI+: 215.
30	Ep 19	EI+: 215.
31	Ep 19	EI+: 219.

ES 2 391 235 T3

(continúa)

Ep	Sin	Datos
32	Ep 19	EI+: 231.
33	Ep 19	ESI+: 244. (M+Na)+

[Tabla 27]

Ep	Sin	Datos
34	Ep 19	EI+: 294.
35	Ep 19	ESI+: 238. (M+Na)+
36	Ep 19	ESI+: 200. (M-OH)+
37	Ep 19	APCI+: 186. (M-OH)+
38	Ep 38	EI+: 201.
39	Ep 39	EI+: 215.
40	Ep 40	ESI+: 298, 300.
41	Ep 38	EI+: 263.
42	Ep 38	CI+: 230.
43	Ep 38	CI+: 270.
44	Ep 38	EI+: 243.
45	Ep 38	FAB+: 216.
46	Ep 38	EI+: 215.
47	Ep 38	EI+: 215.
48	Ep 38	EI+: 215.
49	Ep 38	ESI+: 220.
50	Ep 38	EI+: 231.
51-1	Ep 38	ESI+: 222.
51-2	Ep 38	ESI+: 222.
52	Ep 38	ESI+: 295.
53 (Comp.)	Ep 38	ESI+: 216.
54	Ep 38	ESI+: 218.
55	Ep 38	APCI+: 204.
56	Ep 56	EI+: 244.
57	Ep 56	EI+: 204.
58	Ep 56	EI+: 266.
59	Ep 59	CI+: 256.
60	Ep 59	FAB+: 216.
61	Ep 59	CI+: 278.
62-1	Ep 62-1	FAB+: 362.
62-2	Ep 62-2	FAB+: 362.
63-1	Ep 63-1	FAB+: 384.
63-2	Ep 63-2	CI+: 234.
64	Ep 64	CI+: 214.

[Tabla 28]

Ep	Sin	Datos
65	Ep 65	El+: 217.
66	Ep 66	Cl+: 230.
67	Ep 67	FAB+: 230.
68	Ep 68	Cl+: 216.
69	Ep 69	Cl+: 215.
70-1	Ep 70-1	El+: 335.
70-2	Ep 70-2	El+: 335.
71	Ep 71	El+: 333.
72-1	Ep 72-1	ESI+: 262. (M+Na)+
72-2	Ep 72-2	ESI+: 262. (M+Na)+
73	Ep 73	ESI+: 204.
74	Ep 73	ESI+: 204.
75	Ep 75	El+: 169.
76	Ep 76	El+: 185.
11	Ep 77	Cl+: 186. (M-OH)+
78	Ep 78	El+: 326.
79	Ep 79	RMN-DMSO _{d6} : 1,46-1,56 (9H, m), 2,97-3,04 (3H, m), 3,90-4,15 (1H, m).
80	Ep 79	RMN-DMSO _{d6} : 1,46-1,56 (9H, m), 2,92-3,16 (6H, m), 3,90-4,15 (1H,m).
81	Ep 79	RMN-DMSO _{d6} : 1,46-1,56 (9H, m), 3,92-4,17 (1H, m), 6,00-6,48 (2H, m).
82	Ep 82	RMN-CDCl ₃ : 1,47-1,55 (9H, m), 3,90-4,15 (1H, m), 4,63-4,69 (2H, m)
83	Ep 83	RMN-CDCl ₃ : 1,47-1,55 (9H, m), 3,45-3,51 (3H, m), 3,90-4,15 (1H, m), 4,42 (2H s)
84	Ep 84	Cl+: 415.
85	Ep 84	Cl+: 338.
86	Ep 86	Cl+: 352.
87	Ep 86	Cl+: 366.
88	Ep 88	ESI+: 361.
89	Ep 89	ESI+: 406.
90	Ep 90	El+: 351.
91	Ep 91	Cl+: 366.
92	Ep 91	Cl+: 380.

[Tabla 29]

Ep	Sin	Datos
93	Ep 93	ESI+: 246.
94	Ep 94	ESI+: 232.
95	Ep 95	El+: 298.
96	Ep 95	Cl+: 231.
97	Ep 95	El+: 244.

ES 2 391 235 T3

(continúa)

Ep	Sin	Datos
98	Ep 95	EI+: 258.
99	Ep 99	EI+: 215.
100	Ep 100	RMN-CDCl ₃ : 1,64 (3H, s), 4,56 (1H, s).
101	Ep 101	ESI+: 237.
102	Ep 102	ESI+: 312. (M+Na) ⁺
103	Ep 103	ESI+: 232.
104	Ep 104	ESI-: 216.
105	Ep 105	ESI+: 350.
106	Ep 106	ESI+: 216.
107	Ep 107	ESI+: 289.
108	Ep 108	ESI-: 261.
109	Ep 109	ESI+: 241.

[Tabla 30]

Ej	Sin	Datos
1	Ej 1	EI+: 201. RMN-DMSO _d ₆ : 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38-1,80 (6H, m), 2,71 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,82 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,80-2,98 (2H, m), 4,30 (1H, s), 7,24-7,37 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,97 (1H, s a), 10,04 (1H, s a).
2	Ej 1	EI+: 205.
3	Ej 1	EI+: 249.
4	Ej 1	FAB+: 216.
5	Ej 1	EI+: 255.
6	Ej 1	FAB+: 230.
7	Ej 1	EI+: 201.
8	Ej 1	FAB+: 202.
9	Ej 1	FAB+: 202.
10	Ej 1	EI+: 215.
11	Ej 1	EI+: 201.
12	Ej 1	EI+: 217. RMN-DMSO _d ₆ : 1,15 (3H, s), 1,48-1,81 (4H, m), 2,53 (1H, d, J = 15,1 Hz), 2,76-2,97 (3H, m), 3,74 (3H, s), 4,23 (1H, s a), 6,89 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,03 (1H, a), 10,23 (1H, a).
13	Ej 13	ESI+: 206. RMN-DMSO _d ₆ : 1,44 (3H, s), 1,76-1,95 (3H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,90 (1H, s a), 3,05 (1H, m), 4,48 (1H, s), 7,21 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,32 (1H, s a), 10,47 (1H, s a).
14	Ej 13	ESI+: 208,0. RMN-DMSO _d ₆ : 1,15 (3H, s), 1,4-2,0 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,2-3,0 (4H, m), 4,12 (H, m), 6,69 (1H, s), 8,57 (1H, s a), 10,12 (1H, s a).
15	Ej 13	ESI+: 208,1 RMN-DMSO _d ₆ : 1,18 (3H, s), 1,4-2,0 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,2-3,0 (4H, m), 4,02 (1H, m), 6,85 (1H, s), 8,69 (1H, s a), 10,08 (1H, s a).
16	Ej 13	FAB+: 281.

[Tabla 31]

Ej	Sin	Datos
17 (Ref.)	Ej 13	ESI+: 202. RMN-DMSO _{d6} : 0,89 (3H, s), 1,29 (1H, m), 1,58-1,84 (4H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 2,8-3,02 (3H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,64 (1H, s a), 9,37 (1H, s a).
18	Ej 13	EI+: 203. RMN-DMSO _{d6} : 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,55-1,82 (4H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 4,62 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,89 (1H, s a), 10,38 (1H, s a).
19	Ej 13	ESI+: 190.
20	Ej 13	ESI+: 190. RMN-DMSO _{d6} : 1,53 (3H, s), 2,7-3,2 (4H, m), 3,7 (1H, m), 3,9 (1H, m), 4,56 (1H, s), 7,3 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,94 (1H, s a), 10,62 (1H, s a).
21	Ej 13	ESI+: 190. RMN-DMSO _{d6} : 1,22 (3H, s), 2,6-3,6 (4H, m), 3,8-4,2 (2H, m), 4,48 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,5 (1H, m), 9,65 (1H, s a), 11,40 (1H, s a).
22	Ej 22	CI+: 188. RMN-DMSO _{d6} : 1,12 (3H, s), 1,52-1,81 (4H, m), 2,59 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,80-2,94 (2H, m), 2,98 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,24 (1H, s), 7,25-7,37 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,85 (1H, s a), 10,22 (1H, s a).
23	Ej 22	ESI+: 190. RMN-DMSO _{d6} : 1,55-1,89 (4H, m), 2,70-2,80 (4H, m), 4,63 (1H, s), 7,12-7,22 (3H, m), 7,25-7,31 (1H, m).
24	Ej 22	ESI+: 204.
25	Ej 22	ESI+: 232. RMN-DMSO _{d6} : 0,96 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,43-1,56 (2H, m), 1,82-1,94 (1H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,64-2,74 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,80-2,92 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,84-4,98 (2H, a), 7,25-7,35 (3H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 9,23 (2H, s a).

[Tabla 32]

Ej	Sin	Datos
26-1	Ej 26-1	EI+: 270. RMN-DMSO _{d6} : 1,37-1,81 (6H, m), 1,82-2,16 (3H, m), 2,63-2,78 (1H, m), 2,92-3,13 (1H, m), 3,05 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,12 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,15-3,27 (1H, m), 3,27-3,40 (1H, m), 3,40-3,56 (1H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,87 (1H, s), 7,29-7,411 (3H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,50-9,72 (1H, a), 10,35 (1H, a), 10,4-10,6 (1H, a).
26-2	Ej 26-2	CI+: 285. RMN-DMSO _{d6} : 1,32-1,73 (9H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,62-2,78 (1H, m), 3,25 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,30 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,21 (1H, s), 7,25-7,38 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,75 (1H, s a), 10,21 (1H, s a).
27-1	Ej 26	FAB+: 231.
27-2	Ej 26	FAB+: 245.
28	Ej 26	ESI+: 231.
29-1	Ej 26	FAB+: 203.
29-2	Ej 26	FAB+: 217.
30	Ej 30	FAB+: 236. RMN-DMSO _{d6} : 2,38-2,44 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,29-3,28 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,32 (1H, s), 7,44-7,44 (8H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,25 (1H, s a), 10,4 (1H, s a).

ES 2 391 235 T3

(continúa)

Ej	Sin	Datos
31	Ej 31	CI+: 202. RMN-DMSO ₆ : 0,65-0,78 (4H, m), 1,56-1,80 (4H, m), ,90-2,01 (1H, m), 2,46 (1H, d, J = 14,8 Hz), 2,86 (1H, d, J = 14,8 Hz), 2,98-3,15 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 4,29-4,37 (1H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,53-7,58 (1H, m), 8,83 (1H, s a), 11,02 (1H, s a).
32	Ej 31	FAB+: 216.
33	Ej 31	FAB+: 256.
34-1	Ej 34-1	FAB+: 214. RMN-DMSO ₆ : 1,20-1,34 (1H, m), 1,35-1,52 (3H, m), 1,52-1,70 (3H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,31-3,44 (1H, m), 4,63 (1H, s), 7,27-7,34 (2H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,53-7,59 (1H, m), 9,16 (1H, s a), 9,97 (1H, s a).

[Tabla 33]

Ej	Sin	Datos
34-2	Ej 34-2	FAB+: 242. RMN-CD ₃ OD: 1,13-1,27 (1H, m), 1,32-1,65 (8H, m), 1,71-1,83 (1H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 3,24-3,36 (1H, m), 3,44-3,54 (1H, m), 3,55-3,66 (1H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 4,38 (1H, s), 7,32-7,40 (2H, m), 7,46-7,57 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,5 Hz).
35	Ej 34	FAB+: 264.
36	Ej 36	FAB+: 188.
37	Ej 37	ESI+: 202. RMN-DMSO ₆ : 0,94 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,59 (1H, dd, J = 4,5, 12,7 Hz), 1,74-1,84 (1H, m), 1,86-2,02 (1H, m), 2,07 (1H, dt, J = 5,2, 12,7 Hz), 7,20-7,27 (2H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 8,50-8,90 (1H, m-a), 10,7-11,0 (1H, m-a).
38-1	Ej 38-1	ESI+: 202. RMN-DMSO ₆ : 1,10 (3H, s), 1,52-1,80 (3H, m), 1,80-2,02 (3H, m), 2,69 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,06-3,20 (1H, m), 3,16 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,23-3,35 (1H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,23 (2H, s a).
38-2	Ej 38-2	ESI+: 202. RMN-DMSO ₆ : 0,96 (3H, s), 1,52-1,66 (1H, m), 1,79-2,00 (5H, m), 2,68 (1H, d, J = 15,4 Hz), 2,83 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,05-3,19 (1H, m), 3,46-3,57 (1H, m), 4,66-4,76 (1H, m), 7,22-7,32 (3H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 8,86-9,00 (1H, a), 10,85-11,15 (1H, a).
39	Ej 39	FAB+: 188. RMN-DMSO ₆ : 0,86 (3H, s), 1,73-1,95 (4H, m), 2,65 (2H, s), 3,07 (1H, s a), 3,39 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,21-7,27 (2H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 8,75 (1H, s a), 10,89 (1H, s a).
40-1	Ej 40-1	FAB+: 174.
40-2	Ej 40-2	FAB+: 202.
41	Ej 41	CI+: 230. RMN-CD ₃ OD: 1,04 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,81-2,06 (4H, m), 2,55 (1H, d, J = 16,1 Hz), 2,67 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,38 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,21 (1H, s), 7,30-7,38 (1H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 34]

Ej	Sin	Datos
42	Ej 42	FAB+: 202. RMN-CD ₃ OD: 1,02 (3H, s), 1,70-1,84 (1H, m), 1,88-2,05 (3H, m), 2,56 (1H, d, J = 16,1 Hz), 2,65 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,02-3,14 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,35-3,42 (1H, m), 4,00 (1H, s), 7,32-7,39 (1H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,4 Hz).

ES 2 391 235 T3

(continúa)

Ej	Sin	Datos
43	Ej 42	EI+: 201.
44	Ej 42	EI+: 263.
45	Ej 42	FAB+: 230.
46	Ej 42	FAB+: 270.
47	Ej 42	EI+: 243.
48	Ej 42	FAB+: 216.
49	Ej 42	FAB+: 216.
50	Ej 42	EI+: 215.
51	Ej 42	FAB+: 216.
52	Ej 42	FAB+: 230.
53	Ej 42	FAB+: 270.
54	Ej 42	FAB+: 230.
55	Ej 42	FAB-MS (M+1) ⁺ : 216.
56	Ej 42	EI+: 231. RMN-DMSO ₆ : 0,92 (3H, s), 1,56-1,71 (1H, m), 1,76-1,98 (3H, m), 2,32 (H, d, J = 15,8 Hz), 2,84 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,98-3,40 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,93 (1H, a).
57	Ej 42	EI+: 219.
58	Ej 42	EI+: 215. RMN-CD ₃ OD: 0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,30 (2H, J = 7,5 Hz), 1,67-1,78 (1H, m), 1,86-2,06 (3H, m), 2,66 (3H, s), 2,74 (1H, d, J = 16,5 Hz), 2,94 (3H, s), 2,99-3,10 (1H, m), 3,18 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,34-3,42 (1H, m), 4,01 (1H, s), 7,30-7,38 (1H, m), 7,40-7,48 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz).

[Tabla 35]

Ej	Sin	Datos
59	Ej 59	EI+: 229. RMN-CD ₃ OD: 1,03 (3H, s), 1,29 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,71-1,81 (1H, m), 1,85-2,06 (3H, m), 2,54 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,67 (3H, s), 2,83-2,96 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,44 (1H, 16,2 Hz), 3,94-4,08 (1H, m), 4,23 (1H, s), 7,30-7,38 (1H, m), 7,41-7,49 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz).
60	Ej 59	EI+: 269.
61	Ej 59	FAB+: 278.
62	Ej 62	EI+: 215.
63	Ej 63	CI+: 202. RMN-DMSO ₆ : 1,08 (3H, s), 1,40-1,80 (4H, m), 1,511 (3H, s), 2,62-2,78 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,91 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,95-3,07 (1H, m), 7,26-7,37 (3H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 9,22 (1H, s a), 9,78 (1H, s a).
64	Ej 63	ESI+: 218.
65	Ej 63	ESI+: 232.
66	Ej 63	ESI+: 227. RMN-DMSO ₆ : 0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,34-1,52 (2H, m), 1,56-1,80 (4H, m), 2,74-3,00 (4H, m), 4,45 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 8,22 (1H, s), 9,52 (1H, s a), 10,3 (1H, s a).

ES 2 391 235 T3

(continúa)

Ej	Sin	Datos
67	Ej 63	ESI+: 271. RMN-DMSO _{d6} : 0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,37-1,78 (6H, m), 1,89-2,00 (4H, m), 2,54-2,70 (2H, m), 2,80-2,99 (2H, m), 3,11-3,25 (4H, m), 4,23 (1H, s), 6,49 (1H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 6,76 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz).
68	Ej 63	ESI+: 232. RMN-DMSO _{d6} : 1,35-1,46 (1H, m), 1,53 (3H, s), 1,54-1,67 (1H, m), 1,72-1,90 (2H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 16,0 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,0 Hz), 2,96-3,07 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,27 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,51 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,27-7,37 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,39 (1H, s a), 9,75 (1H, s a).

[Tabla 36]

Ej	Sin	Datos
69	Ej 63	ESI+: 246. RMN-DMSO _{d6} : 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,36-1,48 (1H, m), 1,53 (3H, s), 1,56-1,68 (1H, m), 1,72-1,90 (2H, m), 2,66-2,77 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 16 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16 Hz), 2,96-3,08 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,42 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,26-7,38 (3H, m), 7,61-7,70 (1H, m), 9,28 (1H, s a), 9,66 (1H, s a).
70	Ej 63	EI+: 249.
71	Ej 63	FAB+: 228. RMN-DMSO _{d6} : 1,05-1,37 (3H, m), 1,42-1,55 (3H, m), 1,59 (3H, s), 1,74-1,88 (1H, m), 1,89-2,03 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,35-3,48 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,4 Hz), 9,18 (1H, s a), 9,89 (1H, s a).
72	Ej 63	FAB+: 228. RMN-DMSO _{d6} : 0,79-0,90 (1H, m), 0,93-1,09 (1H, m), 1,14-1,33 (2H, m), 1,38 (3H, s), 1,39-1,52 (2H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,82-4,00 (2H, m), 7,20-7,34 (4H, m), 9,12 (1H, s a), 9,97 (1H, s a).
73	Ej 73	ESI+: 246. RMN-DMSO _{d6} : 0,85 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30-1,70 (6H, m), 2,61-2,71 (1H, m), 2,65 (2H, s), 2,78-2,86 (1H, m), 3,28 (3H, s), 4,14 (1H, s), 4,38 (2H, s), 6,50 (2H, s), 7,15-7,27 (2H, m), 7,43(1H, s).
74	Ej 73	ESI+: 259. RMN-DMSO _{d6} : 0,86 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,24-1,74 (6H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,69 (2H, s), 2,77 (3H, d, J = 4,5 Hz), 2,79-2,87 (1H, m), 4,17 (1H, s), 6,52 (2H, s), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,99 (1H, s), 8,40-8,47 (1H, m).
75	Ej 73	FAB+: 273.
76	Ej 73	FAB+: 245.
77	Ej 73	ESI+: 232. RMN-DMSO _{d6} : 0,86 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,22-1,74 (6H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,72-2,80 (1H, m), 4,04 (1H, s), 4,47 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,14-7,22 (2H, m), 7,37 (1H, m).

[Tabla 37]

Ej	Sin	Datos
78-1	Ej 78-1	$[\alpha]_D^{20} = -26,51$ (c = 1,467, l = 1, MeOH), e e 93% RMN-CDCl ₃ : 1,21 (3H, s), 1,33-1,64 (4H, m), 1,78 (1H, a), 2,57 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,63-2,78 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,87 (1H, s), 7,14-7,24 (3H, m), 7,28-7,34 (1H, m).
78-2	Ej 78-2	$[\alpha]_D^{20} = +28,26$ (c = 1,04, l = 1, MeOH), e e 97%

(continúa)

Ej	Sin	Datos
79-1	Ej 79-1	$[\alpha]_D^{25} = -17,11$ (c = 2,413, 1 = 1, MeOH), e e 96% RMN- CDCl_3 : 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,41 (2H, m), 1,48-1,60 (3H, m), 1,73-2,05 (2H, m), 2,57 (1H, d, J = 15, Hz), 2,66 (1H, d, J = 15,1 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 3,97 (1H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,31-7,37 (1H, m).
79-2	Ej 79-2	$[\alpha]_D^{25} = +19,95$ (c = 2,040, 1 = 1, MeOH), e e 97%
80-1	Ej 80-1	$[\alpha]_D^{25} = -41,45$ (c = 1,563, 1 = 1, MeOH), e e 98% RMN- CDCl_3 : 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,28-1,62 (5H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 15,1 Hz), 2,70 (1H, d, J = 15,1 Hz), 2,77-2,83 (1H, m), 7,14-7,23 (4H, m).
80-2	Ej 80-2	$[\alpha]_D^{25} = +41,65$ (c = 1,527, 1 = 1, MeOH), e e 98%
81	Ej 81	ESI+:188. RMN- DMSO-d_6 : 1,11 (3H, s), 1,51-1,81 (4H, m), 2,59 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 2,99 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,24 (1H, s), 7,24-7,38 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,75 (1H, s a), 10,04 (1H, s a).
82	Ej 82	EI+:187. RMN- DMSO-d_6 : 1,10 (3H, s), 1,52-1,81 (4H, m), 2,59 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,84-2,94 (2H, m), 2,99 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,24 (1H, s), 7,26-7,39 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,71 (1H, s a), 9,92 (1H, sa).

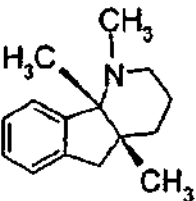
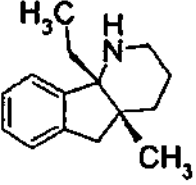
[Tabla 38]

Ej	Sin	Datos
83-1	Ej 83-1	EI+: 201. RMN- DMSO-d_6 : 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34-1,80 (6H, m), 2,71 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,83 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,80-2,98 (2H, m), 4,30 (1H, s), 7,25-7,38 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,82 (1H, s a), 9,81 (1H, s a).
83-2	Ej 83-2	EI+: 201. RMN- DMSO-d_6 : 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34-1,81 (6H, m), 2,71 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,83 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,78-2,98 (2H, m), 4,30 (1H, s), 7,24-7,39 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,89 (1H, s a), 9,87 (1H, s a).
84-1	Ej 84-1	ESI+:202. RMN- DMSO-d_6 : 1,07 (3H, s), 1,38-1,81 (4H, m), 1,51 (3H, s), 2,62-2,78 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 15,8 Hz), 2,93 (1H, d, J = 15,8 Hz), 2,87-3,07 (1H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 9,13 (1H, s a), 9,68 (1H, s a).
84-2	Ej 84-2	ESI+:202. RMN- DMSO-d_6 : 1,10 (3H, s), 1,39-1,81 (4H, m), 1,52 (3H, s), 2,62-2,74 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,90 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,95-3,06 (1H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,63-7,70 (1H, m), 9,33 (1H, s a), 9,91 (1H, s a).

Adicionalmente, las estructuras de los otros compuestos de fórmula (I) se muestran en la Tabla 39 a la Tabla 40. Éstos se pueden preparar fácilmente usando los procesos de producción como se ha descrito anteriormente, los métodos descritos en los Ejemplos, los métodos que son obvios para una persona experta en la materia, o los métodos modificados de los mismos.

Adicionalmente, en las Tablas, N° representa el número de compuesto.

[Tabla 39]

N°	ESTRUCTURA	N°	ESTRUCTURA
1		2	

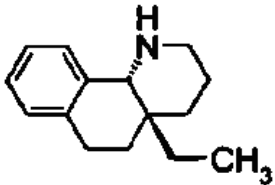
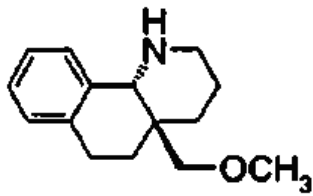
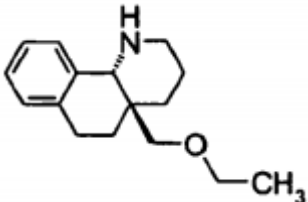
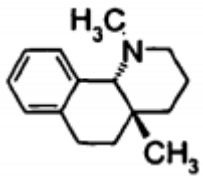
(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nº	ESTRUCTURA
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

[Tabla 40]

Nº	ESTRUCTURA	Nº	ESTRUCTURA
11		12	
13		14	
15		16	

(continúa)

Nº	ESTRUCTURA	Nº	ESTRUCTURA
17	 <p>(compuesto de referencia)</p>	18	 <p>(compuesto de referencia)</p>
19	 <p>(compuesto de referencia)</p>	20	 <p>(compuesto de referencia)</p>

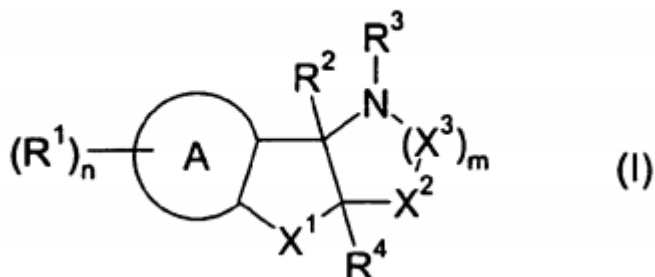
Aplicabilidad Industrial

- 5 El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene una acción inhibitoria del receptor NMDA y se puede usar en forma de un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, drogadicción, o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Quim. 14]



5 (en el que,

Anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de tiofeno,
 R¹ representa alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆, y oxo; -O-alquilo C₁₋₆; halógeno; ciano; o amino cíclico,
 n representa un número entero de 0 a 4 en el caso en el que el Anillo A representa un anillo de benceno, y representa un número entero de 0 a 2 en el caso en el que el Anillo A representa un anillo de tiofeno,
 R² representa -H o alquilo C₁₋₆,
 R³ representa alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con fenilo, cicloalquilo, o -H,
 R⁴ representa alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆, amino que estar sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆, oxo, y amino cíclico; cicloalquilo; arilo; o -OH,
 X¹ representa -CH₂-, -O-, -S-, o -CH(R⁰)-,
 X² representa -C(R^A)(R^B)- o -O-,
 X³ representa -C(R^C)(R^D)-,
 m representa un número entero de 1 a 3,
 R⁰ representa -H, o R⁰ se combina con R⁴ para representar alquileo C₃₋₅, y,
 R^A, R^B, R^C, y R^D son iguales o diferentes entre ellos, y representan -H o alquilo C₁₋₆,
 en el que, en el caso en el que m representa 2 ó 3, cada uno de R^C y R^D pueden ser iguales o diferentes entre ellos,
 siempre que estén excluidos 1-metil-4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, y 2-(1,2,3,4,5,9b-hexahidro-4aH-indeno[1,2-b]piridin-4a-il)-N,N-dimetiletanoamina.)

30 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el Anillo A es un anillo de benceno.

35 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el Anillo A es a anillo de tiofeno.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 2 ó 3, en el que X¹ es -CH₂-, X² es -CH₂-, X³ es -CH₂-, y m es 2.

40 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 4, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C₁₋₆, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₆, oxo, y amino cíclico.

45 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 5, en el que R⁴ es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, o etoximetilo.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 6, en el que R³ es -H, metilo, o etilo.

50 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 7, en el que R² es -H o metilo.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8, en el que n es 0.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, que es (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bSR)-4a-isopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-8-metoxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)4a-(etoximetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (3bRS,7aRS)-2,7a-dimetil-4,5,6,7,7a,8-hexahidro-3bH-tieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-(metoximetil)-9b-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (5aRS,10bSR)-5a-metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-octahidroindeno[1,2-b]azepina, [(4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-8-il]metanol, (4aRS,9bRS)-4a-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro[1]benzotieno[3,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, ó (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, que es (4aRS,9bRS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-metil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aS,9bS)-4a-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aRS,9bRS)4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, (4aR,9bR)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, ó (4aS,9bS)-4a,9b-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, o drogadicción, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, ó 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, ó 4a-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, o drogadicción.
15. El uso de la reivindicación 14, en la que la composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica, dolor, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migrañas, esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, bulimia, o drogadicción es una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, depresión intratable, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, o migrañas.