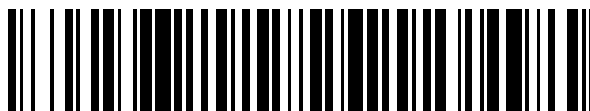


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 166**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 215/08</b>	(2006.01) <b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>C07D 217/06</b>	(2006.01) <b>A61K 31/438</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01) <b>A61P 1/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01) <b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/14</b>	(2006.01) <b>A61P 25/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/10</b>	(2006.01) <b>A61P 25/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/47</b>	(2006.01) <b>A61P 25/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/472</b>	(2006.01) <b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01) <b>A61P 3/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4375</b>	(2006.01) <b>A61P 5/16</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2004 E 04746540 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1637521**

54 Título: **Compuesto heterocíclico tricíclico novedoso**

30 Prioridad:

**23.06.2003 JP 2003178436**

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

**29.10.2013**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME CHUO-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**OHMOTO, KAZUYUKI;  
KATO, MASASHI;  
MATSUSHITA, TAKESHI;  
KATSUMATA, SEISHI y  
MANAKO, JUNICHIRO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 427 166 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 heterocíclico tricíclico novedoso

La presente invención se refiere a un compuesto de anillo heterocíclico tricíclico novedoso útil para prevenir y/o tratar una enfermedad provocada por estrés, a un procedimiento para la preparación del mismo y a su uso.

5 En 1977, se identificó el receptor mitocondrial de benzodiazepinas (a continuación en el presente documento, se abrevia como MBR) como un receptor que es diferente de un sitio de unión a benzodiazepinas en receptores GABA<sub>A</sub>, al que las benzodiazepinas (Science, 198, 849-851 (1977), Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 3805-3809 (1977)). A pesar de que no se ha aclarado necesariamente una función fisiológica, se ha notificado que está implicado en la síntesis de esteroides, la diferenciación y proliferación de células y la modulación de la función inmunitaria, etc. En el tejido periférico, hay MBR en células del sistema inmunitario tales como glóbulos rojos, plaquetas, monocitos y macrófagos además de en la corteza suprarrenal, corazón, músculo liso, riñones, pulmones, testículos y en el sistema nervioso central en el plexo coroideo, glándula pineal, bulbo olfativo, corteza cerebral e hipocampo, etc. Las células que expresan MBR en el sistema nervioso central se conocen principalmente como células de la glía. Se han usado como un marcador de gliosis de modo que aumenta el nivel de expresión de MBR junto con la enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, esclerosis múltiple y enfermedad de Huntington, etc.

20 Hay MBR en la membrana externa mitocondrial, que transportan colesterol desde el interior de la célula hasta la membrana interna de las mitocondrias que es el sitio activo de P-450<sub>scc</sub>. Los esteroides sintetizados en el cerebro se denominan neuroesteroides. El colesterol, que es el precursor de esteroides, se convierte en pregnenolona metabolizado con la enzima P-450<sub>scc</sub> de escisión de cadenas laterales. Este proceso es el primer proceso del sistema de producción de esteroides. Sin embargo, se ha indicado que este proceso de transporte era el proceso determinante de la velocidad en el sistema de producción de esteroides más que el metabolismo con P-450<sub>scc</sub>. Se ha pensado que el contenido de neuroesteroides en el cerebro podría ajustarse si pudiera regularse la función de MBR. En realidad, se ha notificado que un inhibidor de la unión de diazepam (a continuación en el presente documento, puede abreviarse como DBI), que se identificó como un ligando endógeno de un sitio de unión a benzodiazepinas en receptores GABA<sub>A</sub> y MBR, promovía la síntesis de pregnenolona en la fracción mitocondrial derivada de células de cerebro y glioma de rata.

25 Se ha notificado que el contenido de DBI en el hipocampo aumentó aplicando un estímulo estresante sonoro a ratas y que aumentó la concentración de DBI en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con estado deprimido. Por tanto, se espera que la cantidad de producción de neuroesteroides pueda aumentarse en condiciones de estrés. Como los resultados del experimento apoyaban esto, se ha notificado que el diverso contenido de neuroesteroides en el cerebro aumentó aplicando estímulos estresantes a ratas, tales como natación forzada, descarga en la pata, exposición a y restricción de dióxido de carbono, etc.

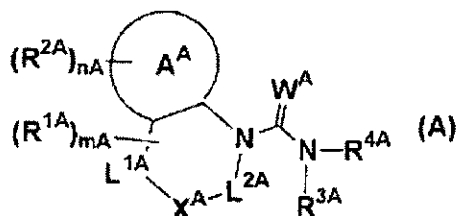
30 Los neuroesteroides regulan la función de diversos receptores y canales iónicos positiva o negativamente según los tipos de los mismos. Por ejemplo, aunque el sulfato de pregnenolona y el sulfato de dehidroepiandrosterona controlan la función de receptores GABA<sub>A</sub>, la progesterona, alopregnenolona y tetrahydrocorticosterona la activan. Además, a pesar de que el sulfato de pregnenolona también controla la función de receptores de glutamato tipo AMPA/kainato, receptores de glicina y canales de calcio dependientes de voltaje, activa receptores de glutamato tipo NMDA. Adicionalmente, la progesterona controla la función de receptores de acetilcolina así como receptores de glicina. Además, a pesar de que el sulfato de dehidroepiandrosterona activa la función de receptores  $\sigma$ , la progesterona la controla de manera adversa. Por tanto, se ha pensado que como resultado de que el equilibrio entre un sistema de señalización excitador y un sistema de señalización inhibitor se colapsaba por el contenido de neuroesteroides en el cerebro que variaba en condiciones de estrés, las diversas enfermedades relacionadas con el estrés podrían estar provocadas por cambios de actividades en el sistema nervioso, el sistema inmunitario y el sistema endocrino que estaban regulados por estos sistemas nerviosos. Además, considerando que se ha notificado que el sulfato de pregnenolona reforzaba la muerte celular inducida por NMDA en células nerviosas del hipocampo cultivadas y provocaba muerte celular tardía con fragmentación de ADN en células de la retina neural, se sugiere que existe la posibilidad de que el sulfato de pregnenolona, al menos en parte, participe en la degeneración del área CA3 del hipocampo en condiciones de estrés.

35 Tal como se mencionó anteriormente, el equilibrio alterado entre un sistema de señalización excitador y un sistema de señalización inhibitor provocado por una aplicación de estímulo estresante puede mejorarse hasta el estado de equilibrio deseado mediante el aumento o la inhibición de la producción de neuroesteroides, lo que es útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés. Por tanto, se espera que los compuestos que tienen afinidad por MBR sean extremadamente útiles para la prevención y/o el tratamiento de estas enfermedades, si se administran.

40 El problema en la presente invención es que los compuestos que tienen afinidad por MBR puedan suministrarse como agentes preventivos y/o terapéuticos para enfermedades provocadas por estrés.

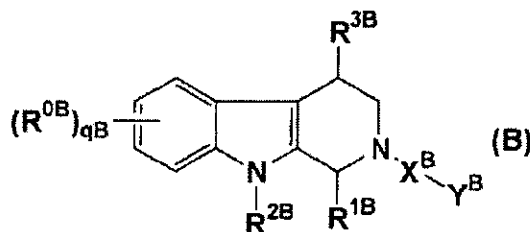
45 Como agente terapéutico para enfermedades relacionadas con el estrés, se conocen los compuestos representados

por la fórmula (A)



(en al que el anillo  $A^A$  es un anillo monocíclico carbocíclico C5-8 o un anillo monoheterocíclico de 5-8 miembro que tiene 1-2 átomo(s) de nitrógeno, 1-2 átomo(s) de oxígeno y/o un átomo de azufre;  $X^A$  es  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , etc.;  $L^{1A}$  y  $L^{2A}$  son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquileo C1-4 o alquenileno C2-4;  $R^{1A}$  y  $R^{2A}$  son cada uno independientemente alquilo C1-8, etc.;  $m_A$  y  $n_A$  son 0 o un número entero de 1 a 4;  $R^{3A}$  es un átomo de hidrógeno, el anillo  $B^A$ , etc.;  $R^{4A}$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8, etc.;  $W^A$  es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (véase el documento WO03/068753).

Además, como compuesto tricíclico (derivado de  $\beta$ -carbolina), se conocen los compuestos representados por la fórmula (B)

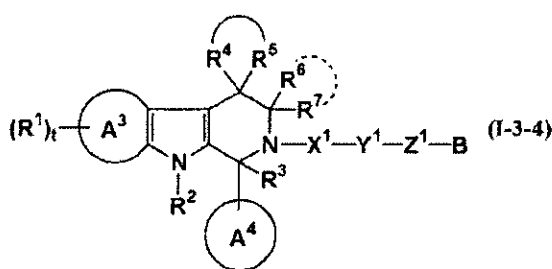


(en la que  $R^{0B}$  es un átomo de halógeno, alquilo C1-6, etc.;  $R^{1B}$  es arilo que puede estar sustituido, etc.;  $R^{2B}$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, etc.;  $R^{3B}$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, arilo, etc.;  $X^B$  es  $C(=O)$ ,  $SO_2$ ,  $C(=O)NR^{aB}$ , etc.;  $Y$  es  $(CH_2)_{nB}$  arilo, etc.;  $n_B$  es 0-4.), una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, como inhibidores de la fosfodiesterasa (véase el documento WO02/064591).

Como resultado de que los presentes inventores realizaron investigaciones adicionales para hallar el compuesto que tiene afinidad por MBR, hallaron que los compuestos en la presente invención representados por la fórmula (I) cumplieron los propósitos y completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente:

Un compuesto representado por la fórmula (I-3-4)



en la que,

el anillo  $A^3$  es benceno, piridina, pirimidina o pirazina;

el anillo  $A^4$  es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyente(s) seleccionado(s) opcionalmente de alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, amino,  $NR^{104}R^{105}$ , carboxilo, alcoxi C1-6-carbonilo, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo y tri(alquilo C1-6)sililo;

$R^{104}$  y  $R^{105}$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8;

$R^1$  es alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, hidroxilo, alcoxilo C1-8, mercapto, alquilo C1-8, amino,  $NR^{104}R^{105}$ , carboxilo, alcoxi C1-6-carbonilo, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo o tri(alquilo C1-

8) sililo;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son un átomo de hidrógeno;

$R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con su átomo de carbono de unión forman cicloalquilo C3-8;

$X^1$  y  $Z^1$  son un enlace sencillo;

5  $Y^1$  es  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^{103}-$ ;

$R^{103}$  es un átomo de hidrógeno;

10 B es (1) alquilo C1-8, alquenilo C2-8 o alquinilo C2-8 que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyente(s) seleccionado(s) opcionalmente de hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, nitro, ciano, mono o dialquil C1-6-amino, alcoxilo C1-6, alquil C1-6-carboniloxilo, alquiltio C1-6, átomo de halógeno, acilo, anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, o (2) benceno que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyente(s) seleccionado(s) opcionalmente de alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, amino,  $NR^{104}R^{105}$ , carboxilo, alcoxil C1-6-carbonilo, nitro, ciano, un átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo y tri(alquil C1-6)sililo; y

t es 0 o un número entero de 1 a 5, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-3-4) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I-3-4) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del intestino irritable.

Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

25 Alquilo significa, por ejemplo, alquilo C1-20 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo. Se prefiere alquilo C1-8 de cadena lineal o de cadena ramificada. Se prefiere más alquilo C1-6 de cadena lineal o de cadena ramificada.

Alquenilo significa, por ejemplo, alquenilo C2-8 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo. Se prefiere alquenilo C2-6 de cadena lineal o de cadena ramificada.

30 Alquinilo significa, por ejemplo, alquinilo C2-8 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo. Se prefiere alquinilo C2-6 de cadena lineal o de cadena ramificada.

Alquilideno significa, por ejemplo, alquilideno C1-8 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, heptilideno, octilideno.

Alquenilideno significa, por ejemplo, alquenilideno C2-8 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etenilideno, propenilideno, butenilideno, pentenilideno, hexenilideno, heptenilideno, octenilideno.

35 A menos que se especifique lo contrario, en la presente invención se incluyen todos los isómeros. Por ejemplo, grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquiltio, alquilenilo, alquenilenilo, alquinilenilo, alquilideno y alquenilideno significa uno de cadena lineal o de cadena ramificada. Además, en la presente invención también se incluyen isómeros del doble enlace, anillo, anillo condensado (isómero E, Z, cis, trans), isómeros generados a partir de átomo(s) de carbono asimétrico(s) (isómero R, S, configuración  $\alpha$ ,  $\beta$ , enantiómero, diastereómero), isómeros ópticamente activos (isómero D, L, d, l), compuestos polares generados mediante separación cromatográfica (compuesto más polar, compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, mezclas de los mismos en razones a voluntad y mezclas racémicas.

45 Las sales de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen todas las farmacéuticamente aceptables. Como sales farmacéuticas, no tóxicas, se prefieren sales solubles en agua. Las sales adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio, sodio, litio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, magnesio), sales de amonio (por ejemplo, sal de tetrametilamonio, sal de tetrabutilamonio), sales farmacéuticamente aceptables de amina orgánica (por ejemplo, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroxitometil)metilamina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácido (sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato), y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato).

Además, N-óxido significa que el átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) está oxidado. Los N-óxidos de los compuestos en la presente invención pueden ser las sales mencionadas anteriormente de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina orgánica, sales de adición de ácido.

5 Los solvatos adecuados incluyen por ejemplo, hidratos, solvatos de los alcoholes (por ejemplo, etanol, etc.), etc. Los solvatos son preferiblemente no tóxicos y solubles en agua. Además, los solvatos de los compuestos en la presente invención incluyen las sales mencionadas anteriormente de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina orgánica, sales de adición de ácido, N-óxido.

El compuesto de la presente invención puede convertirse en el N-óxido mencionado anteriormente, los solvatos mencionados anteriormente mediante métodos conocidos.

## 10 Actividad farmacológica

Como pruebas farmacológicas exceptuando una descrita en los ejemplos, por ejemplo, existen los métodos siguientes.

Determinación de pregnenolona en mitocondrias adrenocorticales de rata:

15 Puede evaluarse la productividad de esteroides del compuesto en la presente invención usando mitocondrias adrenocorticales de rata.

Tras la administración intraperitoneal de 20 mg/ml de disolución de cicloheximida (1 ml) a ratas SD macho, se les administra por vía intraperitoneal disolución de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) 101 U/ml (0,3 ml) a los cinco minutos. Veinte minutos tras la administración de ACTH, se sacrifican las ratas mediante dislocación cervical y se retiran las dos cortezas suprarrenales al instante. Se homogenizan las cortezas suprarrenales retiradas en tampón A (composición: Tris-HCl 50 mmol/l; sacarosa 250 mmol/l) y entonces se centrifuga la suspensión a 2000g durante 3 minutos a 4°C. Se centrifuga el sobrenadante obtenido a 12500g durante 10 minutos a 4°C. Se lava el sedimento con tampón A dos veces y se suspende en tampón B (composición: sacarosa 250 mmol/l; tampón fosfato de potasio 10 mmol/l; trietanolamina 15 mmol/l; cloruro de potasio 20 mmol/l; cloruro de magnesio 5 mmol/l; trilostano 10 µmol/l; SU10603 10 µmol/l) para los experimentos. Se incuban tampón de ensayo que incluye ácido málico (150 mmol/l), β-NADP<sup>+</sup> (5 mmol/l) y el compuesto en la presente invención durante 5 minutos a 37°C. Entonces, se añade fracción de membrana mitocondrial en bruto derivada de la corteza suprarrenal de rata y se incuban adicionalmente durante 10 minutos a 37°C para producir pregnenolona (concentración final del compuesto: 1 µmol/l). Tras la incubación, se termina la reacción mediante la adición de etanol, se extrae mediante la adición de n-hexano y entonces se vapora hasta la sequedad. Se disuelve el residuo en tampón C (composición: gelatina al 0,1%; disolución de sales tamponadas con fosfato), se centrifuga y entonces se determina el sobrenadante recogido como muestras para medición. Se mezclan [<sup>3</sup>H]pregnenolona (10000 cpm; 100 µl), anticuerpo anti-pregnenolona (ICN Biomedicals Inc; 100 µl) y muestra (100 µl) y se incuban durante la noche a 4°C. Tras la reacción, se añade la mezcla a dextrano/carbón (200 µl), se mezcla bien, se mantiene en hielo durante 10 minutos y entonces se centrifuga. Se mide la radiactividad del sobrenadante mediante un contador de centelleo líquido. Se calcula la pregnenolona en la muestra a partir de la curva patrón.

Efecto del compuesto en la presente invención en el aumento del contenido de pregnenolona en el cerebro aplicando estímulo estresante:

Puede confirmarse que el antagonista de MBR puede inhibir la producción de esteroides en el cerebro tal como sigue.

40 Se aplica a ratas Wistar macho estímulo estresante psicológico (Brain Res., 641, 21-28, 1994). Se almacena agua hasta aproximadamente 10 cm de profundidad en un depósito cuya plataforma se coloca en el centro. A las ratas en el grupo no tratado no se aplica administración ni estímulo estresante. Por el contrario, a las ratas en el grupo al que se aplicó estímulo estresante se les administra por vía oral el vehículo o los compuestos y 30 minutos después se pone a las ratas sobre la plataforma para aplicarles estímulo estresante. Una hora después de empezar a aplicar el estímulo, se irradia a las ratas mediante microondas (emisión: aproximadamente 6,5 kW, tiempo de exposición: 0,96 s) usando un aplicador de microondas (Muromachi Kikai Co., Ltd.) y entonces se retiran las dos mitades del hipocampo y se pesan. Se añade el hipocampo a sustancia patrón interna (20 ng de D<sub>4</sub>-pregnenolona), agua (1 ml) y dietil éter/n-hexano (9:1, 3 ml) y se agita. Se tritura la mezcla mediante ondas ultrasónicas, se agita otra vez, se centrifuga a 3000 rpm durante minutos y se transfiere la fase orgánica a un tubo nuevo con una pipeta Pasteur. Se extrae otra vez la fase acuosa con dietil éter/n-hexano (9:1, 3 ml) y se mezcla la fase orgánica con el extracto mencionado anteriormente. Tras someter a presión reducida hasta la sequedad, se disuelve otra vez el residuo con 150 µl de agua/acetonitrilo (1:9) y se mide mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL-EM). Se muestran las condiciones de medición tal como sigue.

CL (cromatografía de líquidos): Hewlett Packard serie 1100,

55 Columna: Inertsil ODS-3, 3 µm, 2,1<sup>φ</sup> x 100 mm,

Temperatura: temperatura ambiente,

Fase móvil: CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> 5 mmol/l/MeCN (10:90),

Velocidad de flujo: 0,2 ml/min.,

Volumen de inyección: 40 µl,

5 ME (Micro espectrometría): Quattro II (Micromass),

Modo de ionización: Ionización química a presión atmosférica (APCI), positiva; Corona: 3,4 kV,

Gas de impulsión: N<sub>2</sub> (50 l/h),

Temperatura de la fuente: 180°C,

Temperatura de sonda: 550°C,

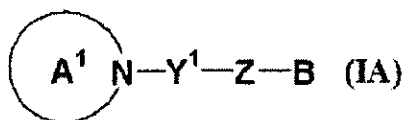
10 Detección: pregnenolona: m/z 317,2 (cono: 10 V),

D<sub>4</sub>-pregnenolona: m/z 321,2 (cono: 10 V).

Procedimientos para la preparación del compuesto en la presente invención:

15 El compuesto en la presente invención representado por la fórmula (I) puede prepararse combinando los procedimientos conocidos, por ejemplo, los siguientes procedimientos o los procedimientos mostrados en los ejemplos, que son los procedimientos mejorados apropiadamente descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", "Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999". Todavía, pueden usarse ingredientes como sales en cada uno de los siguientes procedimientos para la preparación. Como estas sales, pueden usarse las sales descritas como las farmacéuticamente aceptables en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

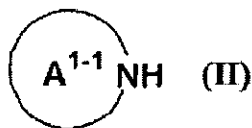
20 a) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto, en el que A es un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, X es un enlace sencillo, Y es -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>103</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>103</sup>-, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IA)



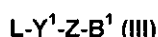
(Compuesto de referencia)

25 (en la que Y<sup>1</sup> es -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>103</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)O- o -SO<sub>2</sub>NR<sup>103</sup>-, los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

El compuesto representado por la fórmula (IA) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II)



30 (en la que el anillo A<sup>1-1</sup> tiene el mismo significado que el anillo A<sup>1</sup>, pero el carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto incluido el grupo representado por el anillo A<sup>1-1</sup> está, si es necesario, protegido), con el compuesto representado por la fórmula (III)



35 (en la que L es grupo de eliminación (por ejemplo, átomo de halógeno, imidazolilo, etc.), B<sup>1</sup> tiene el mismo significado que B, pero el carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto incluido el grupo representado por B<sup>1</sup> está, si es necesario, protegido. Los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección del grupo de protección.

40 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (III) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (III) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, pindina, trietilamina, dimetilaniilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de desde -20°C hasta temperatura de reflujo.

O, se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (III) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, etc.) usando disolución alcalina (por ejemplo, disolución de hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio, etc.) a la temperatura de desde 0°C hasta temperatura de reflujo.

- 5 Se conoce la reacción de desprotección de un grupo protector de carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto e incluye
- (1) hidrólisis alcalina,
  - (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas,
  - (3) reacción de desprotección mediante hidrogenolisis,
  - (4) reacción de desprotección de un grupo sililo,
- 10 (5) reacción de desprotección usando metales,
- (6) reacción de desprotección usando complejos metálicos,
- etc.

Estos métodos se describen de manera concreta tal como sigue.

- 15 (1) La reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano o dioxano, etc.) usando un hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario o hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio, etc.) o una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40°C.
- 20 (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo o anisol, etc.) en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o p-tosilato, etc.) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.) a una temperatura de 0 a 100°C.
- 25 (3) La reacción de desprotección mediante hidrogenolisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano (DME) o dietil éter, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol, etc.), bencenos (por ejemplo, benceno o tolueno, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona o metiletlicetona, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), amidas (por ejemplo, DMF, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de al menos dos de éstos, etc.) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino o níquel Raney, etc.) en atmósfera
- 30 de hidrógeno a presión normal o en presurización, o en presencia de formiato de amonio a una temperatura de 0 a 200°C.
- (4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano o acetonitrilo, etc.) usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40°C.
- 35 (5) La reacción de desprotección usando metales se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, disolución tampón a pH 4,2-7,2 o una mezcla de una disolución de los mismos y un disolvente orgánico de tetrahidrofurano, etc.) en presencia de polvo de zinc, sonicando si es necesario, a temperatura de 0 a 40°C.
- 40 (6) La reacción de desprotección usando complejos metálicos se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, DMF, THF, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo trampa (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o sales de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.), en presencia o en ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, etc.), usando complejos metálicos (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I), etc.) a temperatura de 0 a 40°C.

Además, la reacción de desprotección exceptuando los procedimientos mencionados anteriormente puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

- 50 El grupo de protección para carboxilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, t-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o una estructura de los mismos unida a un portador en fase sólida, etc.

El grupo de protección para hidroxilo incluye, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropiraniolo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), etc.

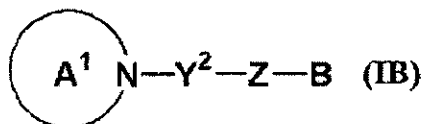
- 5 El grupo de protección de amino incluye benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

El grupo de protección de mercapto incluye, por ejemplo, bencilo (Bn), metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropiraniolo (THP), difenilmetilo, acetilo (Ac), etc.

- 10 El grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto no está limitado particularmente a los grupos mencionados anteriormente, siempre que pueda liberarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse los descritos en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

Tal como se entenderá fácilmente por los expertos en la técnica, los compuestos previstos en la presente invención pueden prepararse fácilmente eligiendo estas reacciones de desprotección.

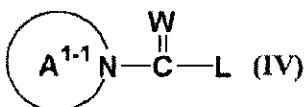
- 15 b) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto, en el que A es un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, X es un enlace sencillo, Y es  $-C(=O)NR^{103}$ ,  $-C(=S)NR^{103}$ , es decir, el compuesto representado por la fórmula (IB)



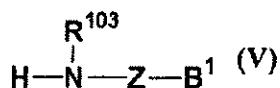
(Compuesto de referencia)

- 20 (en la que  $\text{Y}^2$  es  $-C(=O)NR^{103}$  o  $-C(=S)NR^{103}$ , los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

El compuesto representado por la fórmula (IB) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IV)



- 25 (en la que W es un oxígeno o un átomo de azufre, los otros símbolos tienen los mismo significados que los descritos anteriormente) con el compuesto representado por la fórmula (V)



(en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

- 30 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (IV) y el compuesto representado por la fórmula (V) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IV) con el compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, etc.) a una temperatura de desde 0°C hasta temperatura de reflujo.

- 35 O, se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IV) con el compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, etc.) usando disolución acuosa alcalina (por ejemplo, disolución de hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio, etc.) a la temperatura de desde 0°C hasta temperatura de reflujo.

La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método mencionado anteriormente.

- 40 El compuesto representado por la fórmula (IB) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II), el compuesto representado por la fórmula (V) y el compuesto representado por la fórmula (VI)





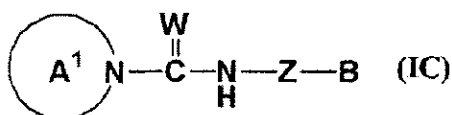
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

- 5 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II), el compuesto representado por la fórmula (V) y el compuesto representado por la fórmula (VI) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II), el compuesto representado por la fórmula (V), el compuesto representado por la fórmula (VI) (por ejemplo, compuesto de fosgeno (por ejemplo, fosgeno, tiofosgeno, trifosgeno(bis(triclorometil)carbonato), etc.), compuesto de imidazol (por ejemplo, CDI (carbonildiimidazol), TCDI (tiocarbonilimidazol), etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, etc.) o en ausencia de disolvente y en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletamina, etc.) a una temperatura de desde -20°C hasta temperatura de reflujo.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones anhidras en presencia de gases inertes.

- 15 La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método mencionado anteriormente.

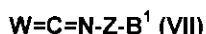
c) Entre los compuestos representado por la fórmula (I), el compuesto, en el que A es un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, X es un enlace sencillo, Y es -C(=O)NH-, -C(=S)NH-, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IC)



(Compuesto de referencia)

- 20 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

El compuesto representado por la fórmula (IC) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (VII)



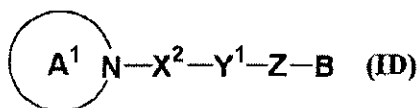
- 25 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

- 30 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (VII) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (VII) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, diclorometano, dietil éter, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida, etc.) a una temperatura de desde 0°C hasta temperatura de reflujo.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones anhidras en presencia de gases inertes.

La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método mencionado anteriormente.

- 35 d) Entre los compuestos representado por la fórmula (I), el compuesto, en el que A es un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, X es alquileno C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquenileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, Y es -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>103</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>103</sup>-, es decir, el compuesto representado por la fórmula (ID)

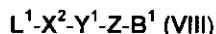


- 40 (Compuesto de referencia)

(en la que X<sup>2</sup> es alquileno C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquenileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes

procedimientos.

El compuesto representado por la fórmula (ID) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (VIII)

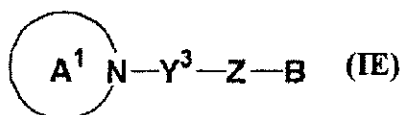


- 5 (en la que  $L^1$  es un átomo de halógeno, los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (VIII) se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, dioxano, acetona, etilmetilcetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetato de etilo, etc.), en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, etc.), y en presencia o en ausencia de un catalizador (por ejemplo, yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetra-n-butil amonio, etc.) a una temperatura de desde 0°C hasta temperatura de reflujo.

15 La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método mencionado anteriormente.

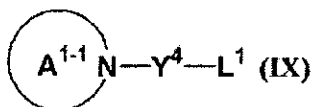
e) Entre los compuestos representado por la fórmula (I), el compuesto, en el que A es un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, X es un enlace sencillo, Y es  $-C(=O)-CR^{101}R^{102}-S-$ ,  $-C(=S)R^{101}R^{102}-S-$ , es decir, el compuesto representado por la fórmula (IE)



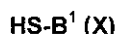
(Compuesto de referencia)

- 20 (en la que  $Y^3$  es  $-C(=O)-CR^{101}R^{102}-S-$ ,  $-C(=S)R^{101}R^{102}-S-$ , los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

El compuesto representado por la fórmula (IE) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IX)



- 25 (en la que  $Y^4$  es  $-C(=O)-CR^{101}R^{102}-$  o  $-C(=S)-CR^{101}R^{102}-$ , los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) con el compuesto representado por la fórmula (X)

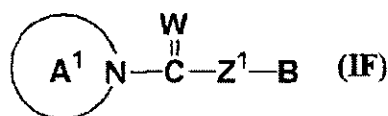


(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

- 30 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (IX) y el compuesto representado por la fórmula (X) se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, ciclohexano, dietil éter, dioxano, acetona, etilmetilcetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetato de etilo, etc.), en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, etc.), y en presencia o en ausencia de un catalizador (por ejemplo, yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetra-n-butil amonio, etc.) a una temperatura de desde 0°C hasta temperatura de reflujo.

La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método mencionado anteriormente.

- 40 f) Entre los compuestos representado por la fórmula (I), el compuesto, en el que A es un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, X es un enlace sencillo, Y es  $-C(=O)-$  o  $-C(=S)-$ , Z es un enlace sencillo o alquilenos C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquilenos C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquilenos C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IF)



(Compuesto de referencia)

(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

- 5 El compuesto representado por la fórmula (IF) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (XI)



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

- 10 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (XI) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el método (1) usando haluro de ácido, (2) usando anhídrido de ácido mixto, (3) usando agente de condensación, etc.

Estos métodos se explican de manera concreta tal como sigue.

- 15 (1) El método usando haluro de ácido se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XI) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, dicloroformo, dietil éter, tetrahydrofurano, dimetoxietano, etc.) o en ausencia de disolvente, con agente de haluro de ácido (por ejemplo, oxalocloruro, tionilcloruro, etc.) a la temperatura de desde -20°C hasta temperatura de reflujo, y haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido con el compuesto representado por la fórmula (II) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletamina, etc.) a la temperatura de desde 0 hasta 20 40°C. Además, se lleva a cabo haciendo reaccionar el haluro obtenido con el compuesto representado por la fórmula (II) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano, diclorometano, etc.), en presencia o en ausencia de catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, sal de amonio cuaternario, etc., por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio, etc.), usando disolución alcalina (por ejemplo, disolución de hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio, etc.) a la temperatura de desde 0 hasta 40°C.

- 30 (2) El método usando anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XI) con un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.), o un derivado ácido (por ejemplo, formiato de cloroetilo, formiato de cloroisobutilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano, etc.) o en ausencia de disolvente, en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletamina, etc.) a la temperatura de desde 0 hasta 40°C, y haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto obtenido con el compuesto representado por la fórmula (II) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano, etc.) a la temperatura de desde 0 hasta 40°C.

- 35 (3) El método usando agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XI) con el compuesto representado por la fórmula (II) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, dietil éter, tetrahydrofurano, etc.), o en ausencia de disolvente, en presencia o en ausencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, etc.) usando el agente de condensación (por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPA), etc.), usando o no usando 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) a la temperatura de desde 0 hasta 40°C.

Estas reacciones (1), (2) y (3) se llevan a cabo todas preferiblemente en condiciones anhidras en presencia de gases inertes (argón, nitrógeno, etc.).

- 45 La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método mencionado anteriormente.

Los compuestos representado por las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) y (XI) usados como reactivos o materiales de partida pueden prepararse fácilmente mediante los procedimientos conocidos, los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos o los procedimientos conocidos, por ejemplo, procedimientos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición",

"Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999".

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, tal y como se entenderá por los expertos en la técnica, la reacción con calentamiento puede efectuarse usando baño de agua, baño de aceite, baño de arena o microondas.

5 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede usarse reactivo soportado en fase sólida por consiguiente soportado en polímero macromolecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).

10 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse de manera habitual, por ejemplo, a través de destilación a presión normal o destilación a presión reducida, o a través de cromatografía de líquidos de alta resolución con gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, o cromatografía en columna, resina de intercambio iónico, resina de eliminación o a través de lavado o recristalización, etc. La purificación puede efectuarse en cada reacción o tras algunas reacciones.

Toxicidad:

La toxicidad del compuesto representado por la fórmula (I) es muy baja, y es lo suficientemente seguro para usarlo como un agente farmacéutico.

15 Puesto que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) tienen afinidad por MBR, son útiles para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inducida o agravada y/o reiniciada por estímulo estresante o son útiles para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad provocada por estrés.

20 La enfermedad inducida o agravada y/o reiniciada por estímulo estresante o la enfermedad provocada por estrés incluye, por ejemplo, enfermedades del sistema nervioso central provocadas por estrés (por ejemplo, enfermedad relacionada con ansiedad (neurosis, trastorno psicossomático, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno de pánico, trastorno de hiperactividad, déficit de atención, trastorno de personalidad, trastorno bipolar, autismo, etc.), trastorno del sueño, depresión, depresión reactiva, epilepsia, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, esquizofrenia, distonía neurodegenerativa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastorno afectivo, trastorno cognitivo, migraña, cefalea por tensión, cefalea en brotes, trastorno de estrés posttraumático, trastorno disociativo, insomnio, vómitos nerviosos, tos nerviosa, ataque convulsivo psicógeno, ataque sincopal psicógeno, inadaptación al trabajo, síndrome de desgaste profesional, síndrome de fatiga crónica, calambre del escritor, torticolis espasmódica, etc.), enfermedades del sistema respiratorio provocadas por estrés (por ejemplo, asma, asma bronquial, síndrome de hiperventilación, espasmo laríngeo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, etc.), enfermedades del sistema digestivo provocadas por estrés (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, úlcera péptica, dispepsia funcional, úlcera gástrica, úlcera duodenal, colitis ulcerosa, discinesia del tracto biliar, espasmo esofágico, atonía gástrica, aerofagia, hepatitis crónica, pancreatitis crónica, etc.), enfermedades del sistema cardiovascular provocadas por estrés (por ejemplo, hipertensión primaria, arritmia, (neurológica) angina de pecho, hipotensión primaria, desregulación ortostática, infarto de miocardio, arteriosclerosis, vértigo, etc.), uropatía-enfermedades del sistema reproductor provocadas por estrés (por ejemplo, disuria, poliaquiuria nerviosa (vejiga hiperrefléxica), nocturia, enuresis, incontinencia psicógena, impotencia, prostatismo, síndrome uretral, etc.), trastornos ginecológicos provocados por estrés (por ejemplo, trastorno menopáusico, dolor menstrual, síndrome premenstrual, infertilidad, frigidez, vómitos graves durante el embarazo, aborto, nacimiento prematuro, etc.), enfermedades endocrinas y metabólicas provocadas por estrés (por ejemplo, anorexia nerviosa, trastorno de la conducta alimentaria, anorexia, hiperfagia, síndrome de Bartter, hipertiroidismo, diabetes, polidipsia psicógena, obesidad, hipoglucemia refleja, etc.), enfermedades oftalmológicas provocadas por estrés (por ejemplo, astenopia, retinitis central, moscas volantes, blefaroespasma, glaucoma primario, vértigo, etc.), enfermedades otolaringológicas provocadas por estrés (por ejemplo, acúfenos, vértigo, sordera psicógena, sinusitis crónica, rinitis alérgica, trastornos olfativos, tartamudeo, afonía, etc.), cirugía y odontología dental provocada por estrés (por ejemplo, artrosis temporomandibular, neuralgia glossofaríngea, glosodinia repentina, estomatitis, dolor de muelas, ozostomía, salivación anómala, bruxismo, etc.), enfermedades quirúrgicas y ortopédicas provocadas por estrés (por ejemplo, neurosis abdominal postoperatoria, síndrome de Dumping, poliecirugía, neurosis postoperatoria plástica, artritis reumatoide, lumbalgia, síndrome cervico-braquial, cuello rígido, fibrositis, poliartralgia, mialgia sistémica, gota, etc.), enfermedades de la piel provocadas por estrés (por ejemplo, urticaria crónica, dermatitis atópica, hiperhidrosis, eczema, prurito cutáneo, alopecia areata, etc.) y otras enfermedades provocadas por estrés (por ejemplo, cáncer, lupus eritematoso sistémico, etc.).

Los compuestos en la presente invención pueden administrarse en combinación con otras preparaciones farmacéuticas con el propósito de 1) complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento de los compuestos en la presente invención, 2) mejorar la dinámica/absorción y disminuir la dosis de los compuestos en la presente invención y/o 3) paliar los efectos secundarios de los compuestos en la presente invención.

55 Los compuestos en la presente invención y otras preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse en forma de formulación que tiene estos componentes incorporados en una preparación o pueden administrarse en preparaciones separadas. En el caso en el que estas preparaciones farmacéuticas se administren en preparaciones separadas, pueden administrarse simultáneamente o en diferentes tiempos. En el último caso, los compuestos en la

presente invención pueden administrarse antes de las otras preparaciones farmacéuticas. Alternativamente, las otras preparaciones farmacéuticas pueden administrarse antes de los compuestos en la presente invención. El método para la administración de estas preparaciones farmacéuticas puede ser el mismo o diferente.

5 Las otras preparaciones farmacéuticas may pueden ser compuestos de bajo peso molecular. Además, pueden ser proteínas macromoleculares, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN y genes), antisentido, señuelos, anticuerpos o vacunas, etc. La dosis de las otras preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse por consiguiente como un patrón de dosis clínica. Adicionalmente, la razón de composición de los compuestos en la presente invención y las otras preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse por consiguiente para la edad y el peso corporal del sujeto al que va a administrarse, el método de administración, el tiempo de administración, la enfermedad objetivo, el  
10 síntomas, la combinación, etc. Por ejemplo, las otras preparaciones farmacéuticas pueden usarse en desde 0,01 hasta 100 partes en peso en relación con 1 parte en peso de los compuestos en la presente invención. Las otras preparaciones farmacéuticas pueden administrarse a una razón apropiada combinando una o más seleccionadas arbitrariamente de los grupos homogéneos o grupos heterogéneos tal como sigue. Las otras preparaciones farmacéuticas no solo incluyen las que se han hallado sino que también las que se hallarán a partir de ahora  
15 basadas en el mecanismo mencionado anteriormente.

Las otras preparaciones farmacéuticas que pueden combinarse con los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos ansiolíticos (por ejemplo, fármacos de benzodiazepinas, fármacos de tienodiazepinas, fármacos de no benzodiazepinas, fármacos serotoninérgicos, antagonistas de CRF, antagonistas de NK<sub>1</sub> de taquicininas, etc.), antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, fármacos de liberación de monoaminas, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de monoaminas (SSRI, SNRI), inhibidores de CRF, inhibidores de NK<sub>1</sub> de taquicininas, antagonistas de neurotensina, etc.), fármacos antiparkinsonianos (por ejemplo, fármacos anticolinérgicos, agonistas de la dopamina, inhibidores de la monoaminoxidasa, etc.), fármacos para la esquizofrenia (por ejemplo, antagonistas de la dopamina, etc.), fármacos antiepilépticos (por ejemplo, serie del ácido barbitúrico, serie del hidantoína, etc.), fármacos contra el  
20 vértigo, fármacos antiasmáticos (por ejemplo, broncodilatadores, agonistas de receptores  $\alpha$ , agonistas de receptores  $\beta_2$ , serie de la xantina, esteroides inhalados, fármacos anticolinérgicos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, etc.), fármacos para la úlcera péptica (por ejemplo, inhibidores del factor atacante, fármacos antipépticos, antiácidos, antagonistas de receptores H<sub>2</sub> de histamina, fármacos antigastrina, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de receptores muscarínicos, fármacos anticolinérgicos, potenciadores de factores defensivos, derivados de prostaglandinas, etc.), fármacos reguladores de la función del tracto gastrointestinal – procinéticos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, remedios intestinales, antagonistas de CCK-A, antagonistas de neurotensina, agonistas opioides, inhibidores de receptores muscarínicos, agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, etc.), antidiarreicos (por ejemplo, fármacos antidiarreicos, estimuladores del receptor  $\mu$  opioide, etc.), purgantes (por ejemplo, laxantes formadores de masa, laxantes osmóticos, laxantes estimuladores, resina poliacrílica de afinidad, etc.), fármacos antihipertensores (por ejemplo, antagonistas de calcio, bloqueantes de receptores  $\beta$ , bloqueantes de receptores  $\alpha_1$ , inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina II, etc.), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, inhibidores de sodio, bloqueantes de receptores  $\beta$ , antagonistas de potasio, antagonistas de calcio, etc.), estimulantes cardiacos (por ejemplo, inhibidores de la fosfodiesterasa, glucósidos cardiacos, agonistas del receptor  $\beta$ , etc.), remedios contra la disuria (por ejemplo, remedios frente a la micción frecuente, fármacos anticolinérgicos, agonistas (antagonistas) muscarínicos, antagonistas de NK<sub>1</sub> de taquicininas, antagonistas de NK<sub>2</sub>, etc.), etc.

Las enfermedades sobre las que actúa el efecto preventivo y/o terapéutico con los fármacos de combinación mencionados anteriormente no están especialmente limitadas. Las enfermedades pueden ser aquellas que compensan y/o potencian el efecto preventivo y/o terapéutico de los compuestos en la presente invención.

45 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en el síndrome del intestino irritable de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos ansiolíticos (por ejemplo, fármacos de benzodiazepinas, fármacos de tienodiazepinas, fármacos de no benzodiazepinas, fármacos serotoninérgicos, antagonistas de CRF, etc.), antidepresivos (por ejemplo, fármacos de liberación de monoaminas, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de monoaminas (SSRI, SNRI), inhibidores de CRF, antagonistas de neurotensina, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, etc.), fármacos anticolinérgicos, fármacos reguladores de la función del tracto gastrointestinal – procinéticos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, remedios intestinales, antagonistas de CCK-A, antagonistas de neurotensina, agonistas opioides, inhibidores de receptores muscarínicos, agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, etc.), antidiarreicos (por ejemplo, fármacos antidiarreicos, estimuladores del receptor  $\mu$  opioide, etc.), purgantes (por ejemplo, laxantes formadores de masa, laxantes osmóticos, laxantes estimuladores, resina poliacrílica de afinidad, etc.), fármacos paralizantes de mucosa, moduladores del sistema nervioso autónomo, antagonistas de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de serotonina (por ejemplo, agonistas de 5-HT<sub>3</sub>, antagonistas de 5-HT<sub>4</sub>, etc.), darifenacina, calcio policarbófilo, etc.

60 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en la úlcera gástrica y úlcera duodenal de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos para la úlcera péptica (por ejemplo, inhibidores del factor atacante, fármacos antipépticos, antiácidos, antagonistas de

- 5 receptores H<sub>2</sub> de histamina, fármacos antiagrástrica, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de receptores muscarínicos, fármacos anticolinérgicos, potenciadores de factores defensivos, derivados de prostaglandinas, mesalazina, salazosulfapiridina, etc.), fármacos anticolinérgicos, fármacos paralizantes de mucosa gástrica, fármacos ansiolíticos (por ejemplo, fármacos de benzodiazepinas, fármacos de tienodiazepinas, fármacos no de benzodiazepinas, fármacos serotoninérgicos, antagonistas de CRF, etc.), antagonistas de la dopamina, etc.
- 10 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en la colitis ulcerosa de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, mesalazina, salazosulfapiridina, fármacos para la úlcera péptica (inhibidores del factor atacante, fármacos antipépticos, antiácidos, antagonistas de receptores H<sub>2</sub> de histamina, fármacos antiagrástrica, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de receptores muscarínicos, fármacos anticolinérgicos, potenciadores de factores defensivos, derivados de prostaglandinas, etc.), fármacos anticolinérgicos, esteroides, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, fármacos antioxidantes, antagonistas de LTB<sub>4</sub>, anestésicos locales, fármacos inmunosupresores, potenciadores de factores defensivos, inhibidores de la metaloproteasa, etc.
- 15 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en la discinesia del tracto biliar de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, ceruleinas, fármacos antiespasmódicos, inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa), agonistas colinérgicos, fármacos ansiolíticos, colagogos, antidepresivos, antagonistas de CCK-A, etc.
- 20 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en la aerofagia de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, remedios intestinales, fármacos ansiolíticos, moduladores del sistema nervioso autónomo, formulaciones de fibra, enzimas digestivas, fármacos que absorben gas, fármacos procinéticos del tracto intestinal, etc.
- 25 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en hepatitis crónica de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, formulaciones de hidrolizado de hígado, polifenosfatidilcolina, formulaciones de glicirricina, protoporfirina sódica, ácido ursodesoxicólico, esteroides, fármacos anticolinérgicos, antiácidos, propagermanio, inhibidores de la peroxidasa lipídica, etc.
- 30 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en pancreatitis crónica de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteasa, inhibidores del ácido gástrico, fármacos antiespasmódicos (por ejemplo, inhibidores de la COMT, fármacos antiserotoninérgicos, etc.), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos centrales, sedantes, enzimas digestivas, antiácidos, inhibidores del receptor de histamina H<sub>2</sub>, antidepresivos, anestésicos locales de la mucosa gástrica, reguladores de la función del tracto gastrointestinal (antagonistas de CCK-A), etc.
- 35 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en el espasmo esofágico de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos procinéticos esofágicos, antidepresivos, moduladores del sistema nervioso autónomo, etc.
- 40 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en la atonía gástrica de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal, enzimas digestivas, tranquilizantes, etc.
- 45 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico en la dispepsia funcional de los compuestos en la presente invención incluyen, por ejemplo, antiácidos, inhibidores del receptor de histamina H<sub>2</sub>, reguladores de la función del tracto gastrointestinal, fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal, antidepresivos, tranquilizantes, enzimas digestivas, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de receptores muscarínicos, fármacos anticolinérgicos, potenciadores de factores defensivos, antagonistas de la dopamina, etc.
- Los fármacos ansiolíticos incluyen, por ejemplo, diazepam, oxazolam, flunitrazepam, alprazolam, etizolam, flutazolam, lorazepam, loflazepato de etilo, tofisopam, clotiazepam,  $\gamma$  orizanol, etc.
- Los antidepresivos tricíclicos incluyen, por ejemplo, amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, desipramina, amoxapina, etc.
- Los antidepresivos tetracíclicos incluyen, por ejemplo, mianserina, maprotilina, etc.
- Los inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen, por ejemplo, trazodona, fluvoxamina, etc.
- 50 Los fármacos antiparkinsonianos incluyen, por ejemplo, levodopa, amantadina, selegilina, bromocriptina, pramipexol, fármacos anticolinérgicos, ácido arúndico, etc.
- Los fármacos anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno, bromuro de ipatropio, bromuro de mepenzolato, etc.
- Los fármacos antiepilépticos incluyen, por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico,

clonazepam, etc.

Los fármacos antivértigo incluyen, por ejemplo, difenidol, betahistina, etc.

Los fármacos antiasmáticos incluyen, por ejemplo, efedrina, orciprenalina, salbutamol, procatamol, teofilina, aminofilina, cromoglicato de sodio, fármacos anticolinérgicos, esteroides inhalados, etc.

5 Los esteroides inhalados incluyen, por ejemplo, beclometasona, prednisona, etc.

Los fármacos antiépticos incluyen, por ejemplo, sucralfato, etc.

Los antiácidos incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio, óxido de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco, silicato de aluminio, etc.

Los inhibidores del receptor de histamina H<sub>2</sub> incluyen, por ejemplo, famotidina, ranitidina, cimetidina, roxatidina, etc.

10 Los fármacos antiagástrica incluyen, por ejemplo, proglumida, etc.

Los inhibidores de la bomba de protones incluyen, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, etc.

Los inhibidores de receptores muscarínicos incluyen, por ejemplo, pirenzepina, etc.

Los potenciadores de factores defensivos incluyen, por ejemplo, gefarnato, teprenona, sucralfato, aldioxa, clorhidrato de cetraxato, ornoprostilo, etc.

15 Los derivados de prostaglandinas incluyen, por ejemplo, ornoprostilo, misoprostol, etc.

Los reguladores de la función del tracto gastrointestinal incluyen, por ejemplo, cisaprida, domperidona, sulpirida, metoclopramida, alosetrón, maleato de trimebutina, etc.

Los fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal incluyen, por ejemplo, cisaprida, tegaserod, clorhidrato de betanecol, etc.

20 Los antidiarreicos incluyen, por ejemplo, loperamida, etc.

Los laxantes formadores de masa incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, carmelosa, lactulosa, etc.

Los laxantes osmóticos incluyen, por ejemplo, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, etc.

Los laxantes estimuladores incluyen, por ejemplo, picosulfato, lactulosa, aceite de ricino, sen, ruibarbo, etc.

25 Los fármacos antihipertensores incluyen, por ejemplo, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, atenolol, alotinol, carteolol, propanolol, metoprolol, prazosina, captopril, enalapril, candesartán cilexetilo, losartán potásico, etc.

Los fármacos antiarrítmicos incluyen, por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propanolol, amiodarona, verapamilo, etc.

Los estimulantes cardíacos incluyen, por ejemplo, digitoxina, digoxina, dopamina, dobutamina, aminofilina, mirnolina, etc.

30 Los remedios contra la disuria incluyen, por ejemplo, oxibutinina, tamsulosina, propiverina, etc.

Los anestésicos locales incluyen, por ejemplo, lidocaína, oxetazaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de tetracaína, etc.

Los fármacos inmunosupresores incluyen, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimús, azatiopurina, etc.

Los moduladores del sistema nervioso autónomo incluyen, por ejemplo,  $\gamma$  orizanol, etc.

35 Los colagogos incluyen, por ejemplo, ácido ursodesoxicólico, etc.

Con el fin de usar los compuestos en la presente invención, o los compuestos en la presente invención en combinación con las otras preparaciones farmacéuticas con el propósito mencionado anteriormente, estos compuestos se administran normalmente a la totalidad del cuerpo humano o por vía tópica, y por vía oral o parenteral.

40 La dosis de los compuestos en la presente invención depende de la edad, peso corporal, síntomas, efecto terapéutico, el método de administración, el tiempo de tratamiento, etc. En la práctica, sin embargo, estos compuestos se administran por vía oral una vez o varias veces al día cada uno en una cantidad de desde 100  $\mu$ g hasta 1000 mg por adulto, por vía parenteral una vez o varias veces al día cada uno en una cantidad de desde 50  $\mu$ g hasta 500 mg por adulto o se administran de manera continua en vena durante de 1 hora a 24 horas al día.

No hace falta decir que la dosis de estos compuestos puede ser menor que la dosis mencionada anteriormente o puede ser necesario exceder el intervalo mencionado anteriormente ya que la dosis varía en diversas condiciones tal como se mencionó anteriormente.

5 Cuando los compuestos en la presente invención, o los compuestos en la presente invención se administran en combinación con las otras preparaciones farmacéuticas, se usan en forma de agente sólido o líquido para la administración oral, inyección, agente para aplicación externa, supositorio, colirios o inhalantes para administración parenteral.

Los ejemplos del agente sólido para la administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

10 En un agente sólido de este tipo para aplicación interna, se usan uno o más materiales activos en forma de preparación producida mediante un método habitual individualmente o en mezcla con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón), aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, metasilicoaluminato de magnesio), disgregante (por ejemplo, fibrinoglicolato de calcio), deslizante (por ejemplo, estearato de magnesio), estabilizador, adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico). El agente sólido puede recubrirse con un agente de recubrimiento (por ejemplo, azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o dos o más capas. Alternativamente, el agente sólido puede encapsularse mediante un material absorbible tal como gelatina.

15 Los ejemplos del agente líquido para la administración oral incluyen disoluciones acuosas, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En un agente líquido de este tipo, se disuelven, suspenden o emulsionan uno o más agentes activos en un diluyente comúnmente usado (por ejemplo, agua purificada, etanol, mezcla de los mismos). Además, un agente líquido de este tipo puede comprender un agente humectante, un agente de suspensión, un emulsionante, un agente edulcorante, un saborizante, una fragancia, un conservante, un tampón.

20 El agente para la administración parenteral puede estar en forma de, por ejemplo, pomada, gel, crema, compresa húmeda, pasta, linimento, nebulización, inhalante, pulverización, aerosol, colirios, gotas nasales. Estos agentes contienen cada uno, uno o más materiales activos y se preparan mediante cualquier método conocido o formulación comúnmente usada.

25 La pomada se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, uno o más materiales activos se trituran o disuelven en una base para preparar una pomada de este tipo. La base de pomada se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. En detalle, pueden usarse ácidos alifáticos superiores o ésteres de ácidos alifáticos superiores (por ejemplo, ácido adipico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster del ácido adipico, éster del ácido mirístico, éster del ácido palmítico, éster del ácido esteárico, éster del ácido oleico), ceras (por ejemplo, cera de abejas, cera de ballena, ceresina, etc.), agentes tensioactivos (por ejemplo, polioxietilén alquil éter, éster del ácido fosfórico), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetil polisiloxano), grupos hidrocarbonados (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina), aceites animales (aceite de visón, aceite vitelina, escualano, escualeno), agua, aceleradores de la absorción y agentes de prevención del exantema individualmente o en una mezcla de dos o más de los mismos. La base puede comprender adicionalmente un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un perfume.

30 El gel se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar un gel de este tipo. La base de gel se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, se usan alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico), agente gelificante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa), agentes de neutralización (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina), agentes tensioactivos (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol), gomas, agua, aceleradores de la absorción y agentes de prevención del exantema individualmente o en una mezcla de dos o más de los mismos. La base de gel puede comprender adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, etc.

35 La crema se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una crema de este tipo. La base de crema se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, ésteres de ácidos alifáticos superiores, alcoholes inferiores, grupos hidrocarbonados, alcoholes polivalentes (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol), alcoholes superiores (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol), emulsionantes (por ejemplo, polioxietilén alquil éteres, ésteres de ácidos alifáticos), agua, aceleradores de la absorción y agentes de prevención del exantema individualmente o en una mezcla de dos o más de los mismos. La base de crema puede comprender adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume.

40 La compresa húmeda se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, uno



o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una mezcla amasada que entonces se extiende sobre un soporte para preparar una compresa húmeda de este tipo. La base de compresa húmeda se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, pueden usarse agentes espesantes (por ejemplo, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, goma arábica, almidón, gelatina, metilcelulosa, etc.), agentes humectantes (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol), cargas (por ejemplo, caolín, óxido de zinc, talco, calcio, magnesio), agua, adyuvantes de disolución, agentes de adhesividad y agentes de prevención del exantema individualmente o en una mezcla de dos o más de los mismos. La base de compresa húmeda puede comprender adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume.

El apósito se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una mezcla amasada que entonces se extiende sobre un soporte para preparar un apósito de este tipo. La base del apósito se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, pueden usarse bases poliméricas, grasas y aceites, ácidos alifáticos superiores, agentes de adhesividad y agentes de prevención del exantema individualmente o en una mezcla de dos o más de los mismos. La base del apósito puede comprender adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume.

El linimento se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol), ácidos alifáticos superiores, glicerina, jabón, emulsionantes, agentes de suspensión, individualmente o en combinación de dos o más de los mismos, para preparar un linimento de este tipo. El linimento puede comprender adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume.

La nebulización, el inhalante, la pulverización y el aerosol pueden comprender cada uno un diluyente comúnmente usado, adicionalmente, un estabilizador tal como hidrogenosulfito de sodio y un tampón que puede proporcionar isotonicidad tal como agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico, etc.). Para los procedimientos de preparación de la pulverización, puede hacerse referencia a las patentes estadounidenses 2.868.691 y 3.095.355.

La inyección para la administración parenteral consiste en inyección sólida usada para disolverse o suspenderse en forma de disolución, suspensión, emulsión y un disolvente para disolverse antes de su uso. La inyección se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más materiales activos en un disolvente. Como un disolvente de este tipo puede usarse agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceites vegetales, alcoholes tal como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, individualmente o en combinación de los mismos. La inyección puede comprender adicionalmente un estabilizador, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polisolvato 80 (nombre comercial)), un agente de suspensión, un emulsionante, un agente calmante, un tampón, un conservante. La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado que se ha preparado previamente puede hacerse aséptico o disolverse en agua destilada aséptica para inyección u otros disolventes antes de su uso.

Los colirios para la administración parenteral consisten en gotas para los ojos, gotas para los ojos en suspensión, gotas para los ojos en emulsión, gotas para los ojos que se disuelven antes de su uso y pomadas.

Estos colirios se preparan mediante un método conocido. Por ejemplo, se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más materiales activos en un disolvente. Como un disolvente de este tipo para colirios puede usarse agua destilada, solución salina fisiológica, los otros disolventes acuosos o disolventes no acuosos para inyección (por ejemplo, aceite vegetal), individualmente o en combinación de los mismos. Los colirios pueden comprender, si es necesario, materiales apropiadamente seleccionados de agentes de tonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina concentrada), agentes tamponantes (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio), tensioactivos (por ejemplo, Polisorbato 80 (nombre comercial), estearato de polioxilo 40, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado), estabilizadores (por ejemplo, citrato de sodio, edentato de sodio), agentes antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno). Estos se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado que se ha preparado previamente puede hacerse aséptico o disolverse en agua destilada aséptica para inyección u otros disolventes antes de su uso.

El inhalante para la administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo para inhalación o líquido para inhalación. El líquido para inhalación puede disolverse o suspenderse en agua u otro medio apropiado para su uso.

Estos inhalantes se preparan mediante un método conocido.

Por ejemplo, el líquido para inhalación se prepara a partir de materiales apropiadamente seleccionados de conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), colorantes, agentes tamponantes (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina concentrada), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo), aceleradores de la absorción si es necesario.

El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales apropiadamente seleccionados de deslizantes (por ejemplo, ácido esteárico y sales del mismo), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina), vehículos (por ejemplo,

lactosa, celulosa), colorantes, conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), aceleradores de la absorción si es necesario.

Con el fin de administrar el líquido para inhalación, se usa normalmente un pulverizador (por ejemplo, atomizador, nebulizador). Con el fin de administrar el polvo para inhalación, se usa normalmente un inhalador de polvo.

- 5 Otros ejemplos de la composición para la administración parenteral incluyen supositorios para la administración rectal y óvulos para la administración vaginal preparados mediante una formulación habitual que comprende uno o más materiales activos.

- 10 La presente invención se explica a continuación en detalle en base a los ejemplos, sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos. Los disolventes en paréntesis en la sección de separaciones cromatográficas y en la sección de CCF muestran los disolventes de desarrollo o de elución y las razones de los disolventes usados se indican en volumen. Los disolventes en paréntesis indicados en la sección de RMN muestran disolventes usados en la determinación.

- 15 Todos los compuestos descritos en la memoria descriptiva se nombran usando el ACD/Name (marca comercial, Advanced Chemistry Development Inc.) o ACD/Name batch (marca comercial, Advanced Chemistry Development Inc.) que es el programa de ordenador para nombrar según la norma de la IUPAC o según la nomenclatura de química orgánica de la IUPAC.

Además, a continuación se describen las condiciones de HPLC.

Equipo usado: Waters CL/EM,

Columna: Xterra (nombre comercial) EM C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm D.I.,

- 20 Velocidad de flujo: 3 ml/min.,

Disolvente de elución: disolución A: disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1%,

disolución B: disolución de ácido trifluoroacético al 0,1% -acetonitrilo.

El transcurso de tiempo de la razón de disolvente de elución mixto se muestra en la tabla 1 a continuación.

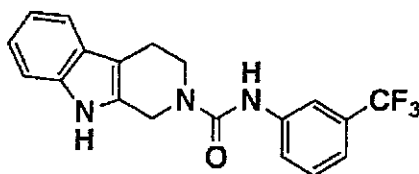
Tabla 1

Tiempo (min.)	disolución A	disolución B
0	95	5
0,5	95	5
3	0	100
3,5	0	100
3,51	95	5
5	95	5

- 25

Ejemplo 1: (Ejemplo de referencia)

N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida



- 30 A una disolución de 2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina (172 mg) en dimetilformamida (5 ml) se le añadió una disolución de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (173 mg) en diclorometano (5 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6 : 1) dando el compuesto del título (205 mg) que tiene los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,54 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

- 35 RMN (CD<sub>3</sub>DD):  $\delta$  2,86 (t, J=5,68 Hz, 2H), 3,88 (t, J=5,68 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,81 (s, 1H).

Ejemplo 1(1)-Ejemplo 1(86): (Ejemplos de referencia)

Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 usando 2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina o el derivado correspondiente en lugar del mismo, y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno o los derivados correspondientes en lugar del mismo, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

5 Ejemplo 1(1):

N-(3,5-dimetilfenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,46 (acetato de etilo : hexano = 1 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,29 (s, 6H), 2,90 (t, J=5,68 Hz, 2H), 3,80 (t, J=5,68 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,32 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

10 Ejemplo 1(2):

N-(3-metilfenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,43 (acetato de etilo : hexano = 1 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,33 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,80 (t, J=5,77 Hz, 2H), 4,74 (t, J=1,46 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,16 (m, 6H), 7,47 (m, 1H), 8,13 (s, 1H).

15 Ejemplo 1(3):

N-(3,5-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,34 (acetato de etilo : hexano = 1 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,29 (s, 6H), 2,87 (m, 2H), 3,80 (t, J=5,68 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,81 (dd, J=8,70, 2,47 Hz, 1H), 6,93 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,18 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H).

20 Ejemplo 1(4):

6-metoxi-N-(3-metilfenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo : hexano = 1 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,32 (s, 3H), 2,83 (t, J=5,68 Hz, 2H), 3,77 (t, J=5,68 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,79 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 8,10 (s, 1H).

25 Ejemplo 1(5):

6-metoxi-N-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo : hexano = 1 : 1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,90 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 6,83 (dd, J=8,79, 2,56 Hz, 1H), 6,95 (d, J=2,38 Hz, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,60 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,87 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,87 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,24 Hz, 1H).

Ejemplo 1(6):

N-(3,5-diclorofenil)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,34 (acetato de etilo : diclorometano = 1 : 9);

35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,73 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (t, J=5,49 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,67 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,12 (t, J=1,74 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,60 Hz, 1H), 7,61 (d, J=1,65 Hz, 2H), 9,04 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 1(7):

1-oxo-N-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,36 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

40 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  3,08 (t, J=6,59 Hz, 2H), 4,29 (t, J=6,68 Hz, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,42 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,06 Hz, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,91 (s, 1H).

Ejemplo 1(8):

N-(3-metilfenil)-1-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,37 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,30 (s, 3H), 3,08 (t, J=6,59 Hz, 2H), 4,28 (t, J=6,68 Hz, 2H), 6,92 (d, J=7,51 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,42 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,06 Hz, 1H), 11,32 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

Ejemplo 1(9):

N-(3,5-dimetilfenil)-1-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,40 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,26 (s, 6H), 3,07 (t, J=6,59 Hz, 2H), 4,28 (t, J=6,59 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,42 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,06 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Ejemplo 1(10):

1-(3-fluorofenil)-N-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,22 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,86 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,21 (m, 13H), 8,75 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

15 Ejemplo 1(11):

1-(3-fluorofenil)-N-(3-metilfenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,26 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,25 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,78 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,08 (m, 6H), 7,39 (m, 5H), 8,68 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

20 Ejemplo 1(12):

N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,29 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,20 (s, 6H), 2,84 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,08 (m, 7H), 7,40 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

25 Ejemplo 1(13):

N-(3-metilfenil)-4,9-dihidroespiro[β-carbolin-1,1'-ciclopentano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,37 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,00 (m, 6H), 2,34 (m, 5H), 2,75 (t, J=5,40 Hz, 2H), 3,77 (t, J=5,49 Hz, 2H), 6,73 (d, J=7,32 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,09 (t, J=7,78 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 8,83 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

30 Ejemplo 1(14):

N-(3-metoxifenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,77 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(15):

N-[3-(metiltio)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

35 Tiempo de retención en HPLC: 3,88 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(16):

N-(3-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(17):

N-(4-fenoxifenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 767 (2M+H)<sup>+</sup>, 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(18):

5 N-(3,5-difluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,93 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(19):

N-(3-fenoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 1(20):

N-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(21):

N-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 323, 321 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(22):

3-[(8,9-dihidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-7(6H)-ilcarbonil)amino]benzoato de metilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,07 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(23):

20 N-[3-(metiltio)fenil]-8,9-dihidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-7(6H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,16 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(24):

N-(3-fluorofenil)-8,9-dihidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-7(6H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,09 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 323 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 1(25):

N-(3,5-difluorofenil)-8,9-dihidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-7(6H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,18 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 341 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(26):

6-metil-N-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

30 Tiempo de retención en HPLC: 4,17 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(27):

3-[(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]amino]benzoato de metilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,91 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(28):

35 6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,17 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(29):

6-metil-N-[3-(metiltio)fenil]-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(30):

5 N-(2,6-dicloropiridin-4-il)-6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,11 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 338, 336 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(31):

N-fenil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,69 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 292 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 1(32):

N-butil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,62 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(33):

N-ciclohexil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 3,73 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(34):

N-(3,4-diclorofenil)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,00 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 362, 360 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(35):

20 N-(2-metoxifenil)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,78 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(36):

N-(4-metoxifenil)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,62 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 1(37):

N-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(38):

N-(2-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

30 Tiempo de retención en HPLC: 3,67 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(39):

N-bencil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,67 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(40):

35 N-(4-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,73 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(41):

N-(3,5-diclorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,08 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 362, 360 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(42):

5 N-pentil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,75 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 571 (2M+H)<sup>+</sup>, 286 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(43):

N-(2-feniletíl)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,73 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 1(44):

N-(2,3-diclorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,00 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 362, 360 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(45):

3-[(1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-ilcarbonil)amino]benzoato de etilo

15 Tiempo de retención en HPLC: 3,80 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 727 (2M+H)<sup>+</sup>, 364 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(46):

N-(3-fenoxifenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(47):

20 N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,19 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1 (48):

N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 1 (49):

N-(3-cloro-5-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,99 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(50):

N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

30 Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(51):

N-[3-(ciclohexiloxi)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,11 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(52):

35 N-(2,6-dicloropiridin-4-il)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,88 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 363, 361 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(53):

6-metoxi-N-fenil-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,86 min.; Masa (ESI, Pos. 20V); m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(54):

5 N-(4-clorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,00 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 426, 424 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(55):

N-(3-clorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,00 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 426, 424 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 1(56):

N-ciclohexil-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,93 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 791 (2M+H)<sup>+</sup>, 396 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(57):

N-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 4,15 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 460, 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(58):

6-metoxi-1-(trifluorometil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(59):

20 N-hexil-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 795 (2M+H), 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(60):

6-metoxi-N-(3-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,86 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 1(61):

6-metoxi-N-(4-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,80 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(62):

N-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

30 Tiempo de retención en HPLC: 3,93 min.; Masa (ESI, Pos. 20V); m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(63):

N-bencil-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(64):

35 N-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,88 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.



Ejemplo 1(65):

6-metoxi-1-(trifluorometil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(66):

5 N-(3,5-diclorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,22 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(67):

N-(2,5-diclorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 460, 458 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 1(68):

6-metoxi-N-pentil-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,91 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 767 (2M+H)<sup>+</sup>, 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(69):

6-metoxi-N-(2-feniletil)-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 3,86 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(70):

N-(2,3-diclorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 460, 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(71):

20 N-(3-cianofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,84 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 829 (2M+H)<sup>+</sup>, 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(72):

4-([6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-il]carbonil)amino)benzoato de etilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,97 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 1(73):

6-metoxi-N-(4-fenoxifenil)-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(74):

3-([6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-il]carbonil)amino)benzoato de etilo

30 Tiempo de retención en HPLC: 3,97 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(75):

6-metoxi-N-(3-fenoxifenil)-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(76):

35 N-(4-cianofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,84 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(77):

N-(3,5-difluorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,00 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(78):

5 N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,26 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(79):

N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 1(80):

N-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 444, 442 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(81):

N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 4,17 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 947 (2M+H)<sup>+</sup>, 474 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(82):

N-[3-(ciclohexiloxi)fenil]-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,26 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(83):

20 N-(2,6-dicloropiridin-4-il)-6-metoxi-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,02 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 461, 459 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(84):

3-[(1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-ilcarbonil)amino]benzoato de metilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,77 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 699 (2M+H)<sup>+</sup>, 350 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 1(85):

3-[[6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-il)carbonil]amino]benzoato de metilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,17 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 759 (2M+H)<sup>+</sup>, 380 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1(86):

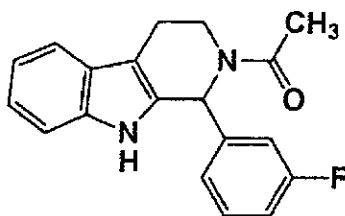
N-(3-clorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

30 CCF: Rf 0,49 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,85 (m, 2H), 3,87 (t, J=9,00 Hz, 2H), 4,73 (t, J=1,46 Hz, 2H), 7,01 (m, 3H), 7,22 (t, J=8,06 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,53 (t, J=2,01 Hz, 1H).

Ejemplo 2: (Ejemplo de referencia)

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina



5 A una disolución de 1-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina (161 mg) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió trietilamina (0,09 ml) y cloruro de acetilo (0,045 ml) sucesivamente en hielo y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N. Se lavaron los cristales depositados con agua, se dispersaron en metanol y se concentraron a presión reducida dando los compuestos del título (158 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,20 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,18 (m, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,06 (m, 5H), 7,39 (m, 3H), 10,94 (m, 1H).

10 Ejemplo 2(1)-Ejemplo 2(5): (Ejemplos de referencia)

Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 2 usando el derivado correspondiente en lugar de 1-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

Ejemplo 2(1):

2-acetil-1-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

15 CCF: Rf 0,38 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,64 (m, 1H), 2,16 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,51 (d, J=7,87 Hz, 1H), 11,13 (m, 1H).

Ejemplo 2(2):

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

20 CCF: Rf 0,17 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,80 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 7,07 (m, 8H), 7,50 (m, 1H), 11,09 (m, 1H).

Ejemplo 2(3):

2-acetil-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

25 CCF: Rf 0,51 (diclorometano : metanol : agua amoniacal = 9 : 1 : 0,1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,86 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 2(4):

2-acetil-6-metoxi-1-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

30 CCF: Rf 0,28 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,22 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,78 (dd, J=8,79, 2,56 Hz, 1H), 6,96 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 10,88 (m, 1H).

Ejemplo 2(5):

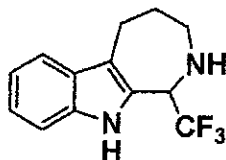
2-acetil-7-metoxi-1-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

35 CCF: Rf 0,36 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,65 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,36 (m, 1H), 6,46 (m, 2H), 6,99 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 11,04 (m, 1H).

Ejemplo 3: (Ejemplo de referencia)

1-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol



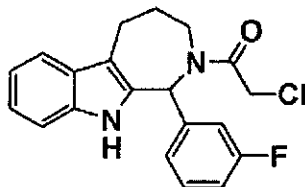
5 A una disolución de [3-(1H-indol-3-il)propil]amina (866 mg) en ácido acético (50 ml) se le añadió 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol (1,21 g) y se sometió a reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y hexano y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. Se neutralizó la fase acuosa con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se le añadió cloruro de sodio hasta saturación y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida dando los compuestos del título (654 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

10 CCF: Rf 0,49 (diclorometano : metanol : agua amoniacal = 9 : 1 : 0,1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,93 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,56 (q, J=8,24 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,55 (d, J=7,87 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplo 4: (Ejemplo de referencia)

2-(cloroacetil)-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol



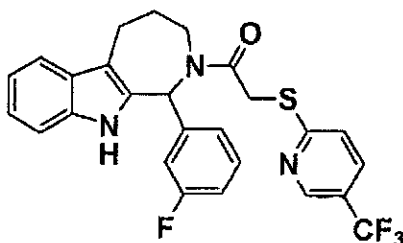
15 A una disolución de 1-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol (282 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,17 ml) y cloruro de cloroacetilo (0,08 ml) sucesivamente en hielo y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavó la fase orgánica con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) dando los compuestos del título (202 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

20 CCF: Rf 0,24 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,95 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 4,13 (m, 3H), 7,12 (m, 8H), 7,57 (m, 1H), 8,36 (m, 1H).

Ejemplo 5: (Ejemplo de referencia)

25 1-(3-fluorofenil)-2-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]tio)acetil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol



30 A una disolución del compuesto preparado en el ejemplo 4 (88 mg) en dimetilformamida (1 ml) se le añadió 5-(trifluorometil)piridina-2-tiol (48 mg), carbonato de potasio (56 mg) y yoduro de tetra-n-butil-amonio (12 mg) sucesivamente y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo dando los compuestos del título (39 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,19 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,82 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 4,36 (m, 3H), 7,18 (m, 10H), 7,95 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 11,09 (m, 1H).

Ejemplo 5(1)-Ejemplo 5(11): (Ejemplos de referencia)

- 5 Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 5 usando los compuestos preparados en el ejemplo 4 o el derivado correspondiente en lugar del mismo y 5-(trifluorometil)piridina-2-tiol o el derivado correspondiente en lugar del mismo, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

Ejemplo 5(1):

2-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tio}acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

CCF: Rf 0,38 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,89 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,87 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (dd, J=8,42, 2,38 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,60 (m, 1H).

Ejemplo 5(2):

2-({[2,5-dimetoxifenil]tio}acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

CCF: Rf 0,23 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

- 15 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,85 (m, 2H), 3,82 (m, 10H), 4,77 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).

Ejemplo 5(3):

6-metoxi-1-(trifluorometil)-2-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tio}acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

CCF: Rf 0,43 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

- 20 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,93 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,57 (m, 3H), 6,29 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 5(4):

2-({[2,5-dimetoxifenil]tio}acetil)-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: RF 0,40 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

- 25 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,79 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,66 (m, 6H), 4,10 (m, 3H), 6,92 (m, 9H), 7,36 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 11,09 (m, 1H).

Ejemplo 5(5):

1-(trifluorometil)-2-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tio}acetil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: Rf 0,36 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

- 30 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,06 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 11,16 (m, 1H).

Ejemplo 5(6):

2-({[2,5-dimetoxifenil]tio}acetil)-1-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: Rf 0,21 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

- 35 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,02 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,67 (m, 7H), 4,05 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,61 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,52 (d, J=7,87 Hz, 1H), 11,22 (m, 1H).

Ejemplo 5(7):

2-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tio}acetil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: Rf 0,26 (hexano : acetato de etilo = 3 : 2);

- 40 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,91 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 11,00 (m, 1H).

Ejemplo 5(8):

2-[[2,5-dimetoxifenil]tio]acetil]-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: Rf 0,20 (hexano : acetato de etilo = 3 : 2);

5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,90 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,81 (m, 7H), 4,76 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 11,01 (m, 1H).

Ejemplo 5(9):

2-[[2,5-dimetoxifenil]tio]acetil]-6-metoxi-1-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

CCF: Rf 0,29 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,88 (m, 2H), 3,59 (m, 10H), 4,10 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 10,90 (m, 1H).

Ejemplo 5(10):

7-metoxi-1-(trifluorometil)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]tio]acetil]-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: Rf 0,34 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,93 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 4,44 (m, 3H), 6,61 (m, 2H), 7,02 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 11,05 (m, 1H).

Ejemplo 5 (11);

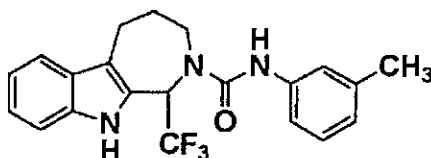
2-[[2,5-dimetoxifenil]tio]acetil]-7-metoxi-1-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol

CCF: Rf 0,35 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

20 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,66 (m, 10H), 4,02 (d, J=15,01 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,64 (m, 5H), 7,00 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 11,08 (m, 1H).

Ejemplo 6: (Ejemplo de referencia)

N-(3-metilfenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida



25 Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 usando los compuestos preparados en el ejemplo 3 en lugar de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina y 1-isocianato-3-metilbenceno en lugar de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron los compuestos del título que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,28 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

30 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,75 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,81 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,51 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,27 (s, 1H).

Ejemplo 6(1)-Ejemplo 6(69): (Ejemplos de referencia)

Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 6 usando los compuestos preparados en el ejemplo 3 o el derivado correspondiente en lugar del mismo y 1-isocianato-3-metilbenceno o el derivado correspondiente en lugar del mismo, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

35 Ejemplo 6(1):

N-(3-metilfenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,23 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,72 (d, J=7,32 Hz, 1H), 6,99

(m, 3H), 7,24 (m, 3H), 7,39 (d, J=7,32 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 6(2):

N-fenil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,73 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 6(3):

N-butil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,69 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(4):

N-(4-clorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

10 Tiempo de retención en HPLC: 3,89 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(5):

N-(3-clorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,91 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 342, 340 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(6):

15 N-ciclohexil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(7):

N-(2-clorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,89 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 342, 340 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 6(8):

N-(3,4-diclorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 376, 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(9):

N-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

25 Tiempo de retención en HPLC: 3,99 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(10):

N-(2-metoxifenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(11):

30 N-hexil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,95 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(12):

N-(3-metoxifenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,75 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 6(13):

N-(4-metoxifenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,71 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(14):

N-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,88 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(15):

5 N-(2,4-diclorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,08 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 376, 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(16):

[(3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-ilcarbonil)amino]acetato de etilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,49 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 6(17):

N-(2-fluorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,77 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(18):

N-(3-fluorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(19):

N-(4-fluorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,77 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(20):

20 N-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,99 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(21):

N-(3,5-diclorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 376, 374 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 6(22):

N-(2,5-diclorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 376, 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(23):

N-pentil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

30 Tiempo de retención en HPLC: 3,82 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(24):

N-(2-feniletil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,80 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(25):

35 N-(2,3-diclorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 376, 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(26):



N-(3-cianofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,75 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 331 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(27):

4-[(3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-ilcarbonil)amino]benzoato de etilo

5 Tiempo de retención en HPLC: 3,89 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(28):

N-(4-fenoxifenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(29):

10 3-[(3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-ilcarbonil)amino]benzoato de etilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,86 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 755 (2M+H)<sup>+</sup>, 378 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(30):

N-isopropil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,58 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 6(31):

N-(4-cianofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,73 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 331 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(32):

N-(3,5-difluorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

20 Tiempo de retención en HPLC: 3,91 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(33):

N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,08 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(34):

25 N-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,99 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 360, 358 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(35):

N-[3-(ciclopentiloxi)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,08 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 6(36): N-[3-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,17 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(37):

N-fenil-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,99 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>, 354.

35 Ejemplo 6(38):

N-butil-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,95 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>, 334.

Ejemplo 6(39):

N-(4-clorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>, 388.

Ejemplo 6(40):

5 N-(3-clorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,13 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>, 388.

Ejemplo 6(41):

N-ciclohexil-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>, 360.

10 Ejemplo 6(42):

N-(2-clorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>, 388.

Ejemplo 6(43):

N-(3,4-diclorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

15 Tiempo de retención en HPLC: 4,24 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 422.

Ejemplo 6(44):

N-(2-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>, 384.

Ejemplo 6(45):

20 N-hexil-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,19 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>, 362.

Ejemplo 6(46):

N-(3-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,97 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 6(47):

N-(4-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,93 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>, 384.

Ejemplo 6(48):

1-(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

30 Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 422.

Ejemplo 6(49):

N-(2,4-diclorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,26 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 424, 422.

Ejemplo 6(50):

35 ({{[1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-il]carbonil}amino)acetato de etilo

Tiempo de retención en HPLC: 3,75 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>, 364.

Ejemplo 6(51):

N-(3-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>, 372.

Ejemplo 6(52):

N-bencil-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

5 Tiempo de retención en HPLC: 3,97 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 388 (M+H)<sup>+</sup> 368.

Ejemplo 6(53):

N-(4-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,00 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>, 372.

Ejemplo 6(54):

10 1-(trifluorometil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,19 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 422.

Ejemplo 6(55):

N-(3,5-diclorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,32 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 422.

15 Ejemplo 6(56):

N-(2,5-diclorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,28 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 422.

Ejemplo 6(57):

N-pentil-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

20 Tiempo de retención en HPLC: 4,04 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>, 348.

Ejemplo 6(58):

N-(2,3-diclorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,26 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>, 422.

Ejemplo 6(59):

25 N-(3-cianofenil)-1-(trifluorofenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,97 min.; Masa (ESI, Pos. 20V); m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>, 379.

Ejemplo 6(60):

4-([1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-il]carbonil)amino)benzoato de etilo

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>, 426.

30 Ejemplo 6(61):

N-(4-fenoxifenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,22 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 466 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(62):

3-([1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-il]carbonil)amino)benzoato de etilo

35 Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>, 426.

Ejemplo 6(63):

N-(4-cianofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 3,95 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>, 379.

Ejemplo 6(64):

N-(3,5-difluorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,10 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>, 390.

5 Ejemplo 6(65)

N-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

Tiempo de retención en HPLC: 4,19 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>, 406.

Ejemplo 6(66):

N-[3-(ciclohexiloxi)fenil]-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

10 Tiempo de retención en HPLC: 4,37 min.; Masa (ESI, Pos. 20V): m/z 943 (2M+H)<sup>+</sup>, 472 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6(67):

6-metoxi-N-(3-metilfenil)-1-(trifluorometil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,25 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,25 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 6,21 (q, J=7,87 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,98 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,14 (t, J=7,69 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 8,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ejemplo 6(68):

1-(3-fluorofenil)-N-(3-metilfenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,56 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

20 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 7,08 (m, 5H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,49 (d, J=7,51 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 6(69):

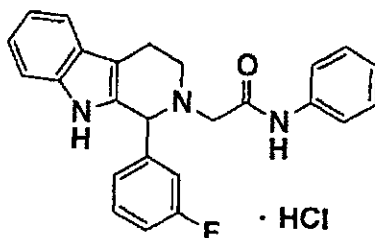
7-metoxi-N-(3-metilfenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,32 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

25 RMN-(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,72 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 6,55 (q, J=9,40 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,70, 2,47 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,69 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,12 (t, J=7,96 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 7: (Ejemplo de referencia)

clorhidrato de 2-[1-(3-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-il]-N-fenilacetamida



30 A una disolución de 1-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (264 mg) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió yoduro de 2-cloro-N-fenilacetamida (168 mg), carbonato de potasio (274 mg) y tetra-n-butilamonio (38 mg) sucesivamente y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dando  
35 los compuestos libres (317 mg) del compuesto del título que tiene los siguientes datos físicos. A una disolución de los compuestos libres obtenidos (240 mg) en dioxano (1 ml) se le añadió disolución de ácido clorhídrico 4 N -

dioxano (0,15 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se fijó el residuo con isopropil éter y benceno dando el clorhidrato (267 mg) que tiene los siguientes datos físicos.

Compuestos libres:

CCF: Rf 0,35 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

5 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,94 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,05 (m, 4H), 7,33 (m, 7H), 7,61 (m, 2H), 9,71 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

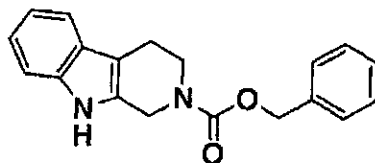
Clorhidrato:

CCF: Rf 0,35 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CD $_3$ OD):  $\delta$  3,30 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,24 (m, 8H), 7,55 (m, 5H).

10 Ejemplo 8: (Ejemplo de referencia)

1,3,4,9-tetrahidro-2H- $\beta$ -carbolin-2-carboxilato de bencilo



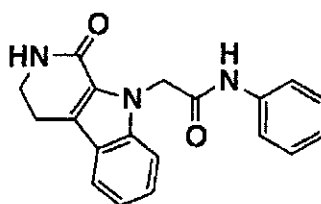
15 A una disolución de 2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina (999 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió trietilamina (0,90 ml) y clorhidrato-carbonato de bencilo (0,83 ml) sucesivamente en hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida dando los compuestos del título (1,59 g) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,42 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

20 RMN (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,82 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 7,83 (m, 1H).

Ejemplo 9: (Ejemplo de referencia)

2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-9H- $\beta$ -carbolin-9-il)-N-fenilacetamida



25 Se dispersó hidróxido de sodio (25 mg, 62,7% en aceite) en dimetilformamida (1 ml) y a la mezcla se le añadió 2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolin-1-ona (167 mg) en hielo y se agitó durante 10 minutos a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se filtró el depósito. Se disolvió el filtrado mediante acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo (acetato de etilo, 6 ml) dando los compuestos del título (149 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

30 CCF: Rf 0,24 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,95 (t, J=6,87 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,02 (t, J=7,41 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 10,30 (s, 1H).

Ejemplo 10: (Ejemplo de referencia)

3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una disolución de 1H-indol-3-ilacetonitrilo (8,0 g) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (13,5 g) y dimetilaminopiridina (938 mg) sucesivamente y se agitó a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano :

acetato de etilo = desde 10 : 1 hasta 5 : 1) dando los compuestos del título (10,5 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,36 (hexano : acetato de etilo = 5 : 1);

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,68 (s, 9H), 3,78 (d, J=1,28 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,06 Hz, 1H).

Ejemplo 11: (Ejemplo de referencia)

1-(1H-indol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

10 A una suspensión de hidróxido de potasio (3,37 g) en dimetilsulfóxido (80 ml) se le añadieron gota a gota los compuestos preparados en el ejemplo 10 (5,12 g) y una disolución de 1,2-dibromoetano (1,74 ml) en terc-butil metil éter (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con terc-butil metil éter y se vertió en agua. Se neutralizó la fase acuosa con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1) dando  
15 el compuesto mixto (1,5 g) de los compuestos del título y 1H-indol-3-ilacetonitrilo. Se disolvió este compuesto en acetonitrilo (30 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,62 g) y dimetilaminopiridina (122 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = desde 20 : 1 hasta 10 : 1) dando  
20 3-(1-cianociclopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (524 g). Se disolvieron los compuestos obtenidos en disolución de diclorometano (3 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (4,26 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo obtenido en diclorometano, se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando los compuestos del título (320 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,34 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34-1,41 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 7,12 (d, J=2,75 Hz, 1H), 7,17-7,29 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

Ejemplo 12: (Ejemplo de referencia)

3-(1-ciano-1-metiletil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una disolución mixta de los compuestos preparados en el ejemplo 10 (512 mg) y yoduro de metilo (260 μl) en dimetilformamida anhidra (5 ml) y tetrahidrofurano anhidro (0,5 ml) se le añadió gradualmente hidróxido de sodio (168 mg) en hielo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre hidróxido de sodio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) dando los  
35 compuestos del título (380 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,50 (hexano : acetato de etilo = 5 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,68 (s, 9H), 1,85 (s, 6H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 8,17 (d, J=8,42 Hz, 1H).

Ejemplo 13: (Ejemplo de referencia)

40 2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropanonitrilo

A una disolución de los compuestos preparados en el ejemplo 12 (3,8 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (26,2 ml) y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo obtenido en diclorometano, se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró dando los compuestos del título (2,7 g) que tienen los siguientes datos  
45 físicos. Se usaron los compuestos obtenidos en la siguiente reacción sin purificación.

CCF: Rf 0,17 (hexano : acetato de etilo = 5 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,86 (s, 6H), 7,10-7,29 (m, 3H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, J=8,42 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 14: (Ejemplo de referencia)

{[1-(1H-indol-3-il)ciclopropil]metil}amina

- Se calentó una suspensión de hidruro de litio y aluminio (217 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) hasta la temperatura de 50°C y luego a la mezcla se le añadió gota a gota una disolución de los compuestos preparados en el ejemplo 11 (260 mg) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se agitó a temperatura de 80°C. En hielo, a la mezcla de reacción se le añadió hielo y ácido clorhídrico 1 N hasta que fue ácida y luego se filtró mediante Celite (nombre comercial). Al filtrado se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N hasta que fue básica y luego se filtró mediante Celite. Se extrajo el filtrado con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró dando los compuestos del título (280 mg) que tienen los siguientes datos físicos. Se usaron los compuestos obtenidos en la siguiente reacción sin purificación.
- 5 CCF: Rf 0,33 (diclorometano : metanol : agua amoniacal al 28% = 9 : 1 : 0,1);
- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,79-0,88 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 7,08 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,37 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,69 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H).
- Ejemplo 14(1): (Ejemplo de referencia)
- [2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil]amina
- 15 Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 14 usando los compuestos preparados en el ejemplo 13 en lugar de los compuestos preparados en el ejemplo 11, se obtuvieron los compuestos del título que tienen los siguientes datos físicos.
- CCF: Rf 0,46 (diclorometano : metanol : agua amoniacal al 28% = 9 : 1 : 0,1);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41 (s, 6H), 3,00 (s, 2H), 6,97 (d, J=2,56 Hz, 1H), 7,03-7,12 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,77 (d, J= 7,87 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).
- 20 Ejemplo 15: (Ejemplo de referencia)
- 1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
- A una disolución de los compuestos preparados en el ejemplo 14 (280 mg) en ácido acético (5 ml) se le añadió 3-fluorobenzaldehído (167 µl) y se agitó a temperatura de 100°C. Tras la reacción, se eliminó por dilución el ácido acético y se disolvió el residuo en diclorometano, se eliminó por lavado la disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se lavó el residuo con disolventes mixtos (hexano : acetato de etilo = 1 : 2) dando los compuestos del título (238 mg) que tienen los siguientes datos físicos.
- 25 CCF: Rf 0,40 (acetato de etilo);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71-0,81 (m, 1H), 0,81-0,92 (m, 1H), 1,38-1,52 (m, 1H), 1,52-1,65 (m, 1H), 2,82 (d, J=13,36 Hz, 1H), 3,12 (d, J=13,36 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,96-7,18 (m, 5H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,52 (s, 1H).
- 30 Ejemplo 15(1)-Ejemplo 15(6): (Ejemplos de referencia)
- Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 15 usando los derivados de amina correspondientes en lugar de los compuestos preparados en el ejemplo 14 y 3-fluorobenzaldehído o el correspondiente en lugar del mismo, se obtuvieron los siguientes compuestos del título.
- Ejemplo 15(1):
- 35 1-(3-fluorofenil)-4,4-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina
- CCF: Rf 0,69 (diclorometano : metanol : agua amoniacal al 28% = 9 : 1 : 0,1);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,89 (d, J=12,81 Hz, 1H), 2,94 (d, J=12,81 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 6,96-7,16 (m, 5H), 7,18-7,41 (m, 3H), 7,64-7,76 (m, 1H).
- Ejemplo 15(2):
- 40 1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina
- CCF: Rf 0,58 (acetato de etilo);
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,79 (s, 3H), 2,61-2,95 (m, 3H), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,85 (dd, J=8,70, 2,47 Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 7,16-7,30 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).
- Ejemplo 15(3):
- 45 1-(3-fluorofenil)-1-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo);

RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,67 (s, 3H), 2,33-2,82 (m, 3H), 2,94-3,07 (m, 1H), 6,91-7,16 (m, 5H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,39 (d, J=7,32 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ejemplo 15(4): 1-[3-(trimetilsilil)fenil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

5 CCF: Rf 0,27 (diclorometano : metanol : agua amoniacal = 9 : 1 : 0,1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,27 (s, 9H) 2,76-2,88 (m, 1H) 2,88-3,03 (m, 1H) 3,10-3,24 (m, 1H) 3,36-3,48 (m, 1H) 5,18 (t, J=1,83 Hz, 1H) 7,07-7,18 (m, 2H) 7,19-7,25 (m, 2H) 7,32 (t, J=7,51 Hz, 1H) 7,44-7,59 (m, 4H).

Ejemplo 15(5):

rac-(1R,3S)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina (isómero cis)

10 CCF: Rf 0,42 (diclorometano : metanol = 19 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,36 (d, J=6,41 Hz, 3H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 1H), 5,20-5,26 (m, 1H), 6,99-7,25 (m, 6H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 1H).

Ejemplo 15(6):

rac-(1R,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina (isómero trans)

15 CCF: Rf 0,27 (diclorometano : metanol = 9 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,23 (d, J=6,41 Hz, 3H) 2,44-2,57 (m, 1H) 2,94 (dd, J=15,56, 4,21 Hz, 1H) 3,14-3,35 (m, 1H) 5,22 (s, 1H) 6,87-7,06 (m, 3H) 7,08-7,22 (m, 2H) 7,23-7,35 (m, 2H) 7,55 (dd, J=7,78, 1,19 Hz, 1H) 7,64 (s, 1H).

Además, los compuestos en el ejemplo 15(5) y el ejemplo 15(6) se prepararon separando la mezcla diastereomérica que se obtuvo haciendo reaccionar [2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]amina con 3-fluorobenzaldehído, mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

20

Ejemplo 16-Ejemplo 16(23):

Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 usando los derivados de amina correspondientes en lugar de 2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina y los derivados de isocianato correspondientes en lugar de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benzeno, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

25 Ejemplo 16:

N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[ $\beta$ -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,41 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

30 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,69-0,81 (m, 1H), 1,00-1,28 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 3,41 (d, J=14,82 Hz, 1H), 3,64 (d, J=14,82 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 6,97-7,20 (m, 6H), 7,24 (d, J=7,87 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,05 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 16(1): (Los ejemplos 16(1) a 16(21) son ejemplos de referencia)

N-(2-clorofenil)-7-metoxi-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,34 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

35 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,87 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,38 (m, 1H), 6,52 (q, J=9,34 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,70, 2,11 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,47 (dd, J=7,87, 1,46 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

Ejemplo 16(2):

7-metoxi-N-(2-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,44 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

40 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,82 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,31 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,75 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=7,87, 1,46 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).



Ejemplo 16(3):

N-(2-fluorofenil)-7-metoxi-1-(trifluorometil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,24 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

5 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,81 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,36 (m, 1H), 6,51 (q, J=9,09 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 7,00 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

Ejemplo 16(4):

N-fenil-3,4,5,6-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,26 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

10 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,88 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 16(5):

N-(2-clorofenil)-3,4,5,6-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,45 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

15 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,95 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,06, 1,46 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,14 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=8,06, 1,46 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 16(6):

N-(2-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,46 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

20 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,90 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,03 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 16(7):

N-(3-metilfenil)-3,4,5,6-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,36 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

25 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,87 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,68 (d, J=7,51 Hz, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 16(8):

7-metoxi-N-fenil-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,15 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,07 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,74 (dd, J=8,70, 2,38 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 8,53 (s, 1H).

Ejemplo 16(9):

N-(2-clorofenil)-7-metoxi-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,37 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

35 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,15 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,87 (m, 5H), 4,78 (s, 2H), 6,80 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,30 (dd, J=8,06, 1,28 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (dd, J=8,33, 1,56 Hz, 1H).

Ejemplo 16(10):

7-metoxi-N-(3-metilfenil)-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,24 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

40 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,09 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,76

(dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,83 (d, J=6,96 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,11 (m, 4H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 16(11):

N-(2-fluorofenil)-7-metoxi-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,24 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

- 5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,84 (m, 5H), 4,76 (s, 2H), 6,67 (d, J=3,66 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 7,00 (m, 4H), 7,16 (d, J=8,79 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H).

Ejemplo 16(12):

N-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-3,4,5,10-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2(1H)-carboxamida

CCF: Rf 0,39 (hexano: acetato de etilo = 2 : 1);

- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,07 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,79 (dd, J=8,78, 2,56 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,56 Hz, 1H), 6,97 (t, J=1,83 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,83 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 16(13):

N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

- 15 CCF: Rf 0,52 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,82 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,63 (dd, J=8,79, 2,38 Hz, 1H), 6,91 (m, 4H), 7,05 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 8,58 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Ejemplo 16(14):

- 20 N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,64 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,14 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,84 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,98 (m, 5H), 7,19 (m, 4H), 7,45 (d, J=7,32 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

Ejemplo 16(15):

- 25 1-(3-fluorofenil)-N-[3-(trimetilsilil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,38 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,22 (s, 9H), 2,85 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 4,32 (dd, J=14,46, 4,21 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,08 (m, 6H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,87 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 16(16):

- 30 N-(3,5-dimetilfenil)-1-[3-(trimetilsilil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,31 (acetato de etilo : hexano = 1 : 5);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,26 (s, 9H), 2,27 (s, 6H), 2,92 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (dd, J=7,69, 1,28 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

- 35 Ejemplo 16(17):

rac-(1R,3S)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,38 (acetato de etilo : hexano = 1 : 4);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (d, J=6,96 Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,84 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,54 (d, J=1,46 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,73 (s, 1H).

- 40 Ejemplo 16(18):

rac-(1R,3R)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo : hexano = 1 : 4);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (d, J=6,59 Hz, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,83 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (s, 1H).

Ejemplo 16(19):

5 N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-6-(trimetilsilil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,20 (hexano : acetato de etilo = 5 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,32 (s, 9H), 2,28 (s, 6H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,98-3,13 (m, 1H), 3,37-3,52 (m, 1H), 3,93 (dd, J=14,19, 4,12 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,94-7,04 (m, 3H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,22-7,40 (m, 3H), 7,71 (d, J=0,73 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H).

10 Ejemplo 16(20):

N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-4,4-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,20 (hexano : acetato de etilo = 5 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,89 (d, J=14,46 Hz, 1H), 4,06 (d, J=14,46 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,94-7,22 (m, 7H), 7,26-7,49 (m, 2H), 7,65 (d, J=7,87 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

15 Ejemplo 16(21):

N-bencil-1-(3-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida

CCF: Rf 0,50 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,72 (dd, J=15,20, 1,28 Hz, 1H), 2,97 (dd, J=15,20, 1,28 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=14,92, 4,76 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=14,92, 7,05 Hz, 1H), 5,27-5,38 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 6,96-7,09 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,15-7,33 (m, 6H), 7,41 (s, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H).

Ejemplo 16(22):

N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclobutano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,34 (acetato de etilo : hexano = 1 : 4);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,92-2,12 (m, 1H), 2,13-2,41 (m, 9H), 2,43-2,77 (m, 1H), 3,07-3,27 (m, 1H), 3,33 (dd, J=14,09, 1,28 Hz, 1H), 4,04 (d, J=14,45 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,65-6,81 (m, 2H), 6,91-7,11 (m, 4H), 7,13-7,36 (m, 5H), 7,85 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H).

Ejemplo 16(23):

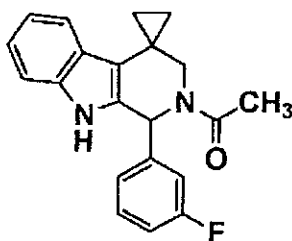
N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopentano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,34 (hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48-1,64 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 1H), 1,88-2,18 (m, 5H), 2,29 (s, 6H), 2,53-2,78 (m, 1H), 3,13 (d, J=14,27 Hz, 1H), 3,61 (d, J=14,27 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,65-6,82 (m, 2H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,05-7,38 (m, 6H), 7,63 (d, J=7,87 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 17:

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]



35

A una disolución de los compuestos preparados en el ejemplo 15 (100 mg) en piridina (2 ml) se le añadió anhídrido acético (36 μl) y se agitó a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo

obtenido en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,2 N y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se lavó el residuo con terc-butil metil éter dando los compuestos del título (108 mg; polvo beis) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,50 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

- 5 RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,74-0,87 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 3,29 (d, J=14,65 Hz, 1H), 3,55 (d, J=14,65 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,35-7,47 (m, 1H), 11,09 (s, 1H).

Ejemplo 17(1)-Ejemplo 17(9): (Los ejemplos 17(1) a 17(7) son ejemplos de referencia)

- 10 Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 17 usando los derivados de amina correspondientes en lugar de los compuestos preparados en el ejemplo 15 y anhídrido acético o los derivados de haluro de sulfonilo correspondientes en lugar del mismo, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

Ejemplo 17(1):

6-metoxi-2-[(3-metilfenil)sulfonil]-1-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

CCF: Rf 0,39 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

- 15 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,33 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 5,76 (q, J=6,96 Hz, 1H), 6,84 (d, J=2,38 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 17(2):

2-(bencilosulfonil)-1-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

CCF: Rf 0,52 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

- 20 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,84 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,02 (d, J=13,91 Hz, 1H), 4,22 (d, J=13,91 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 7,14 (m, 12H), 7,54 (m, 2H).

Ejemplo 17(3):

rac-(1R,3S)-2-acetil-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

CCF: Rf 0,23 (acetato de etilo : hexano = 2 : 3);

- 25 RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,12 (d, J=6,96 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,81 (d, J=15,38 Hz, 1H), 3,11 (ddd, J=15,56, 6,32, 1,56 Hz, 1H), 4,46-4,72 (m, 1H), 6,86-7,04 (m, 2H), 7,10-7,29 (m, 5H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,54 (d, J=7,87 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 17(4):

2-acetil-1-[3-(trimetilsilil)fenil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

- 30 CCF: Rf 0,31 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,23 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,81-3,05 (m, 2H), 3,37-3,59 (m, 1H), 3,83-3,98 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09-7,35 (m, 5H), 7,46 (d, J=7,32 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,32 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 17(5):

rac-(1R,3R)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

- 35 CCF: Rf 0,50 (hexano : acetato de etilo = 1 : 2);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,27 (d, J=6,77 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,85-3,01 (m, 1H), 3,26-3,45 (m, 1H), 4,57-4,79 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,78-6,90 (m, 1H), 6,98 (d, J=9,52 Hz, 1H), 7,06-7,32 (m, 5H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,67 (s, 1H).

Ejemplo 17(6):

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-4,4-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- $\beta$ -carbolina

- 40 CCF: Rf 0,26 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,42 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,25 (d, J=13,91 Hz, 1H), 3,47 (d, J=13,91 Hz, 1H), 6,91-7,06 (m, 2H), 7,07-7,36 (m, 6H), 7,70 (d, J=8,05 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplo 17(7):

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

CCF: Rf 0,35 (diclorometano : acetato de etilo = 19 : 1);

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,77 (d, J=15,20 Hz, 1H), 2,83 (d, J=15,20 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,07-7,33 (m, 4H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,50 (d, J=7,32 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

Ejemplo 17(8):

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclobutano]

CCF: Rf 0,43 (acetato de etilo = 1 : 2);

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,87-2,09 (m, 1H), 2,08-2,41 (m, 6H), 2,45-2,71 (m, 1H), 3,08-3,27 (m, 1H), 3,33 (d, J=14,09 Hz, 1H), 4,05 (d, J=13,72 Hz, 1H), 6,88-7,40 (m, 8H), 7,83 (s, 1H), 7,91-8,02 (m, 1H).

Ejemplo 17(9):

2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopentano]

CCF: Rf 0,28 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44-1,62 (m, 1H), 1,63-2,14 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,55-2,81 (m, 1H), 3,14 (d, J=13,91 Hz, 1H), 3,62 (d, J=13,91 Hz, 1H), 6,89-7,03 (m, 2H), 7,03-7,39 (m, 6H), 7,63 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 18-Ejemplo 18(7): (Ejemplos de referencia)

20 Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 8 usando los derivados de amina correspondientes en lugar de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina y los derivados de carbonato correspondientes en lugar de clorhidrato-carbonato de bencilo, se obtuvieron los siguientes compuestos en la presente invención.

Ejemplo 18:

rac-(1R,3S)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidroespiro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de metilo

CCF: Rf 0,34 (acetato de etilo : hexano = 1:5);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,11 (d, J=7,14 Hz, 3H), 2,75 (d, J=15,56 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J=15,56, 6,59, 2,01 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,96-5,09 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,11-7,36 (m, 6H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 18(1):

rac-(1R,3S)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidroespiro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de isopropilo

CCF: Rf 0,44 (acetato de etilo : hexano = 1 : 5);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,12 (d, J=7,14 Hz, 2H), 1,21 (d, J=6,22 Hz, 2H), 1,28 (d, J=6,22 Hz, 3H), 2,75 (d, J=15,56 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J=15,42, 6,45, 2,11 Hz, 1H), 4,92-5,13 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,11-7,35 (m, 6H), 7,54 (d, J=7,51 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 18(2):

rac-(1R,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de metilo

CCF: Rf 0,19 (acetato de etilo : hexano = 1 : 5);

35 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (d, J=6,77 Hz, 3H), 2,88 (ddd, J=15,47, 3,48, 1,01 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J=15,42, 5,26, 1,10 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,62-4,76 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,52 (dd, J=7,96, 1,19 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo 18(3):

1-[3-(trimetilsilil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de metilo

40 CCF: Rf 0,21 (acetato de etilo : hexano = 1 : 5);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,25 (s, 9H), 2,75-3,03 (m, 2H), 3,22 (ddd, J=13,55, 11,44, 4,67 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,14-4,62 (m,

1H), 6,17-6,66 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H).

Ejemplo 18(4):

rac-(1R,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de isopropilo

5 CCF: Rf 0,54 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,22 Hz, 3H), 1,25 (d, J=6,59 Hz, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,15-3,29 (m, 1H), 4,70-4,95 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,63 (s, 1H).

Ejemplo 18(5):

10 1-[3-(trimetilsilil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de isopropilo

CCF: Rf 0,28 (acetato de etilo : hexano = 1 : 5);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,25 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,04 Hz, 6H), 2,77-3,03 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 1H), 4,12-4,60 (m, 1H), 4,94-5,07 (m, 1H), 6,19-6,69 (m, 1H), 7,09-7,22 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,63 (s, 2H).

15 Ejemplo 18(6):

1-(3-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de metilo

CCF: Rf 0,50 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,09-7,29 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,52 (d, J=7,51 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H).

20 Ejemplo 18(7):

1-(3-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxilato de isopropilo

CCF: Rf 0,60 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13 (d, J=6,22 Hz, 3H), 1,28 (d, J=6,41 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,92-5,02 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,09-7,29 (m, 3H), 7,36 (dd, J=7,60, 1,56 Hz, 1H), 7,52 (d, J=7,32 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 19: (Ejemplo de referencia)

3-fluoro-N-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]benzamida

30 Se agitó una disolución de [2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]amina (86 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (87 mg), monoclóhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (123 mg) y ácido 3-fluorobenzoico en dimetilformamida anhidra (2 ml) durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = desde 1 : 1 hasta 1 : 2) dando los compuestos del título (106 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

35 CCF: Rf 0,26 (hexano : acetato de etilo = 1:4);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,04-3,13 (m, 2H), 3,79 (q, J=6,65 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,09 (dd, J=7,87, 4,76 Hz, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,29-7,52 (m, 3H), 7,97 (dd, J=7,87, 1,46 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=4,76, 1,46 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H).

Ejemplo 20: (Ejemplo de referencia)

8-(3-fluorofenil)-6,9-dihidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

40 Se agitó una mezcla de los compuestos preparados en el ejemplo 19 (70 mg) y cloruro de fosforilo (3,0 g) durante 8 horas a la temperatura de 120°C. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2) dando los compuestos del título (28 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,42 (hexano : acetato de etilo = 1 : 4);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,91-3,00 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 2H), 7,05 (dd, J=7,96, 4,85 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,80 (dd, J=4,85, 1,56 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=7,96, 1,56 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 21: (Ejemplo de referencia)

5 8-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

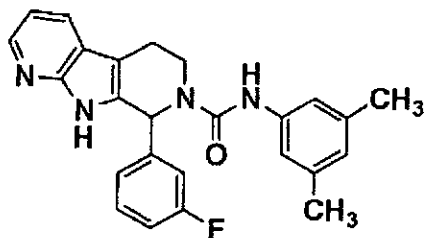
A una disolución de los compuestos preparados en el ejemplo 20 (26 mg) en metanol (2 ml) se le añadió gradualmente borohidruro de sodio (18,6 mg) y se agitó a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y diclorometano. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró dando los compuestos del título (25 mg) que tienen los siguientes datos físicos. Se usaron los compuestos obtenidos en la siguiente reacción sin purificación.

CCF: Rf 0,62 (diclorometano : metanol : agua amoniacal al 28% = 9 : 1 : 0,1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,70-2,94 (m, 2H), 3,07-3,20 (m, 1H), 3,27-3,39 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 6,92 (dd, J=7,69, 4,94 Hz, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,53 (dd, J=4,94, 1,56 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=7,69, 1,56 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 22: (Ejemplo de referencia)

N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida



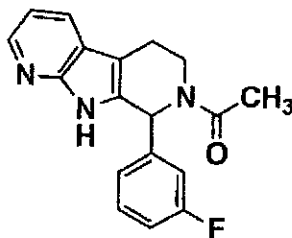
Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 usando los compuestos preparados en el ejemplo 21 en lugar de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno en lugar de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron los compuestos en la presente invención que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,15 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,21 (s, 6H), 2,69-2,96 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 1H), 4,28 (dd, J=14,01, 4,30 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,99-7,20 (m, 6H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,90 (dd, J=7,51, 1,46 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=4,67, 1,56 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 23: (Ejemplo de referencia)

7-acetil-8-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina



Mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 17 usando los compuestos preparados en el ejemplo 21 en lugar de los compuestos preparados en el ejemplo 15, se obtuvieron los compuestos en la presente invención que tienen los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,23 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,22 (s, 3H), 2,78-3,03 (m, 2H), 3,34-3,55 (m, 1H), 3,93 (dd, J=14,45, 4,21 Hz, 1H), 6,92-7,06 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,19 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 1H), 7,65-7,97 (m, 2H), 11,19 (s, 1H).

Ejemplo 24: (Ejemplo de referencia)

1-(3-fluorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

5 A una disolución de 1-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (150 mg) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (270 mg) y trietilamina (307 μl) y se agitó a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) dando los compuestos del título (54 mg) que tienen los siguientes datos físicos.

Rf: 0,60 (hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,49-2,67 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 4,04-4,17 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,88 (dd, J=1,65, 0,92 Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,00-7,40 (m, 6H), 7,47 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=1,28, 0,92 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 25: (Ejemplo de referencia)

trifluorometanosulfonato de 1-[[1-(3-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-il]sulfonil]-3-metil-1H-imidazol-3-ilo

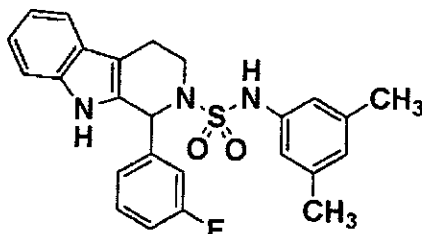
15 Se disolvieron los compuestos preparados en el ejemplo 24 (50 mg) en diclorometano (2 ml) y cloroformo (2 ml), se les añadió trifluorometanosulfonato de metilo (14,3 μl) en hielo y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción dando los compuestos del título que tienen los siguientes datos físicos. Se usaron los compuestos obtenidos en la siguiente reacción sin purificación.

CCF: Rf 0,57 (butanol: acetato de etilo : agua = 4 : 2 : 1);

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,58-2,93 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,43-3,67 (m, 1H), 4,11-4,27 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 3H), 7,17-7,29 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 2H), 9,52 (s, 1H), 10,04 (s, 1H).

Ejemplo 26: (Ejemplo de referencia)

N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-sulfonamida



25

A una disolución de los compuestos preparados en el ejemplo 25 en acetonitrilo (3 ml) se le añadió 3,5-dimetilanilina (16 μl) y se agitó durante la noche a temperatura de 65°C, durante 8 horas a la temperatura de 85°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) dando los compuestos del título (22 mg) dando los compuestos del título que tienen los siguientes datos físicos.

30

CCF: Rf 0,72 (hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00 (s, 6H), 2,73 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,10 (m, 7H), 7,47 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H).

Ejemplo biológico 1

35

Experimento de unión a receptores:

40

Se determinó la afinidad de los compuestos en la presente invención por MBR usando preparación de membrana de cerebro de rata. Además, se mejoró la medición en la presente invención en cuanto a la exactitud de la medición y la sensibilidad de la medición para evaluar los compuestos en la presente invención tal como sigue. Tras decapitar ratas Wistar macho se les extirpó el cerebro completo y se extrajo el cerebelo. Se homogeneizaron en disolución tampón Tris-HCl 50 mmol/l helada (pH 7,4), se centrifugaron y se lavaron los sedimentos obtenidos. Los sedimentos resuspendidos y ajustados a aproximadamente 1 mg/ml se usaron como preparaciones de membrana de cerebro de rata para el ensayo de unión. El ensayo de unión se realizó usando [<sup>3</sup>H]PK11195 como ligando selectivo de MBR. Además, PK11195 se había descrito en "European Journal of Pharmacology, 119, 153-167, 1985" como un ligando



selectivo de MBR, (1-(2-clorofenil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida).

5 Para determinar la cantidad de unión total en el experimento de unión de saturación, se mezclaron las preparaciones de membrana, diversas concentraciones de [<sup>3</sup>H]PK11195, concentración final: dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,5% en vol. y disolución tampón Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,4) (volumen total 200 µl) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Para determinar la cantidad de unión no específica, a la mezcla se le añadió una concentración final de 20 µmol/l de PK11195 en lugar de DMSO para que se incubara durante 1 hora. Se filtró rápidamente la mezcla con un filtro GF/B pretratado con polietilenimina al 0,3% usando un colector de células y se lavó con disolución tampón Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,4) dos veces. Se secó el filtro y luego se midió la radiactividad en el filtro mediante un contador de centelleo líquido. Los datos obtenidos mediante los experimentos de unión se analizaron mediante la representación de Scatchard usando el software de análisis, KELL (Ver. 6, BIOSOFT) y se determinó la constante de disociación (valor de K<sub>D</sub>).

15 Para determinar la cantidad de unión total en el experimento de unión por competencia, se mezclaron preparaciones de membrana o [<sup>3</sup>H]PK11195 1 nmol/l, concentración final: dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,5% vol. y disolución tampón Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,4) (volumen total 200 µl) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Para determinar la cantidad de unión no específica, a la mezcla se le añadió una concentración final de 20 µmol/l de PK11195 en lugar de DMSO para que se incubara durante 1 hora. Además, para determinar la afinidad de los compuestos en la presente invención, a la mezcla se le añadió una concentración final de 10 pmol/l a 1 µmol/l de la disolución de los compuestos en la presente invención en DMSO en lugar de DMSO para que se incubara. Tras 1 hora, se filtró la mezcla por secciones mediante el método mencionado anteriormente y se midió la radiactividad en el filtro mediante un contador de centelleo líquido. La concentración de los compuestos en la presente invención (CI<sub>50</sub>) que fue necesaria para inhibir la cantidad de unión específica en un 50% se determinó a partir de los datos obtenidos. La constante de inhibición (valor de K<sub>i</sub>) se calculó según la fórmula de Cheng y Prusoff (Biochemical Pharmacology, 22, 3099-3108, 1973) usando el valor de K<sub>D</sub> y CI<sub>50</sub>.

En consecuencia, estaba claro que los compuestos en la presente invención tenían alta afinidad por MBR.

25 Por ejemplo, el valor de K<sub>i</sub> de los compuestos del ejemplo 17 fue de 21 nM.

Ejemplo biológico 2

Evaluación de efectos anti-estrés:

30 Se aplicó estrés psicológico a ratas Wistar macho (Brain Research, 641, 21-28, 1994). Se almacenó agua hasta la profundidad de aproximadamente 10 cm en un depósito cuya plataforma se coloca en el centro. Comenzó a aplicarse un estímulo estresante a las ratas 30 minutos tras haberse administrado por vía oral el vehículo o el compuesto en la presente invención (el compuesto del ejemplo 17) mediante una dosificación de 10 mg/kg. Se contó el número de defecaciones 1 hora después (10 por cada grupo). Las ratas sin administración y aplicación de estímulo estresante defecaron rara vez durante 1 hora. Por el contrario, se admitió defecación notable en el grupo tratado con medio (promedio 8,0 heces) con aplicación de estímulo estresante. Sin embargo, se demostró que el compuesto en la presente invención controló el número de defecaciones (promedio de 5,4 heces) de manera más significativa que el grupo tratado con medio. Los resultados aclararon que los compuestos en la presente invención tenían efectos anti-estrés.

Ejemplo 1 de preparación:

40 Se mezclaron los siguientes componentes según el método convencional, y se punzaron 10000 comprimidos que contenía cada uno 10 mg del principio activo.

N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida	100 g
carboximetilcelulosa de calcio (disgregante)	20,0 g
estearato de magnesio (lubricante)	10,0 g
celulosa microcristalina	870 g

45 Ejemplo 2 de preparación

Tras mezclar los siguientes componentes mediante un método convencional, se filtró la disolución resultante mediante un filtro a prueba de polvo y se llenaron porciones de 5 ml de la misma en ampollas, respectivamente, y se esterilizaron con calor para obtener 10000 ampollas de inyección que contenían cada una 20 mg del principio activo.

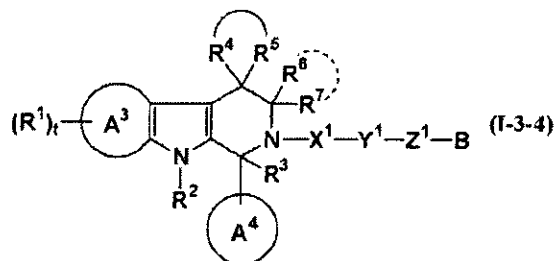
N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolin-2-carboxamida	200 g
manitol	2 kg

agua destilada

50 l

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I-3-4)



en la que,

- 5 el anillo A<sup>3</sup> es benceno, piridina, pirimidina o pirazina;
- el anillo A<sup>4</sup> es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyente(s) seleccionado(s) opcionalmente de alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, amino, NR<sup>104</sup>R<sup>105</sup>, carboxilo, alcoxi C1-6-carbonilo, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo y tri(alquil C1-6)sililo;
- 10 R<sup>104</sup> y R<sup>105</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8;
- R<sup>1</sup> es alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, hidroxilo, alcoxilo C1-8, mercapto, alquiltio C1-8, amino, NR<sup>104</sup>R<sup>105</sup>, carboxilo, alcoxi C1-6-carbonilo, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo y tri(alquil C1-8)sililo;
- 15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son un átomo de hidrógeno;
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con su átomo de carbono de unión forman cicloalquilo C3-8;
- X<sup>1</sup> y Z<sup>1</sup> son un enlace sencillo;
- Y<sup>1</sup> es -C(=O)-, -C(=O)NR<sup>103</sup>-;
- R<sup>103</sup> es un átomo de hidrógeno;
- 20 B es (1) alquilo C1-8, alquenilo C2-8 o alquinilo C2-8 que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyente(s) seleccionado(s) opcionalmente de hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, nitro, ciano, mono o dialquil C1-6-amino, alcoxilo C1-6, alquil C1-6-carboniloxilo, alquiltio C1-6, átomo de halógeno, acilo, anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, o (2) benceno que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyente(s) seleccionado(s) opcionalmente de alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, amino, NR<sup>104</sup>R<sup>105</sup>, carboxilo, alcoxi C1-6-carbonilo, nitro, ciano, un átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo y tri(alquil C1-6)sililo; y
- 25 t es 0 o un número entero de 1 a 5, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
- 30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con su átomo de carbono de unión forman ciclopropilo, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A<sup>3</sup> es benceno, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es alquilo C1-8 o un benceno, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
- 35 5. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de
- (1) N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (2) N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclobutano]-2(3H)-carboxamida,
- (3) N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopentano]-2(3H)-carboxamida,

(4) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(5) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclobutano], y

(6) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopentano], una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 5
6. Composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-3-4) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
  7. Compuesto representado por la fórmula (I-3-4) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del intestino irritable.