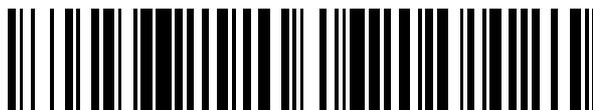


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 742**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2005 E 05820106 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 1829874**

54 Título: **Compuesto tricíclico y uso del mismo**

30 Prioridad:

22.12.2004 JP 2004371033

09.09.2005 JP 2005261914

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

12.05.2014

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:

**MANAKO, JUNICHIRO;
KAGAMIISHI, YOSHIFUMI;
KATO, MASASHI y
OHMOTO, KAZUYUKI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 459 742 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 tricíclico y uso del mismo

Campo técnico

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

Antecedentes de la técnica

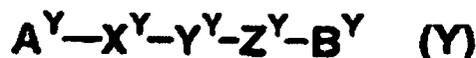
10 Una enfermedad provocada por estrés significa que mediante la estimulación del estrés psicosocial o físico (agente estresante), se produce la distorsión (respuesta al estrés) en el organismo sometido a estas estimulaciones y se desarrolla cualquier trastorno en diversas áreas sistémicas. Concretamente, puesto que el agente estresante influye (respuesta al estrés) sobre las actividades del sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmunitario para anular estas funciones, estas influencias conducen a lesiones orgánicas en el propio cerebro o en órganos periféricos. En caso de estar sometido a un estrés excesivo, provoca enfermedades que conducen a una marcada reducción de la calidad de vida (denominada, QOL).

15 Las enfermedades provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo depresión, etc.), enfermedades del sistema digestivo (por ejemplo síndrome de intestino irritable, úlcera gástrica, etc.), enfermedades del sistema cardiovascular (por ejemplo hipertensión esencial, etc.) y similares. Como medicamentos para el remedio de enfermedades provocadas por este estrés, se han desarrollado fármacos antidepresivos, fármacos ansiolíticos y fármacos para el tratamiento sintomático frente a lesiones orgánicas de órganos periféricos (por ejemplo antiácidos, fármacos protectores de la mucosa gástrica, etc.) con el fin de aliviar el agente estresante psicológico. Sin embargo, estos fármacos son eficaces hasta cierta medida, pero con frecuencia se desarrollan adicciones, efectos secundarios o similares. En la actualidad, la terapia para estas enfermedades se ha convertido en la terapia establecida. Por tanto, se ha deseado el desarrollo de un fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades provocadas por estrés, que tenga una alta seguridad y que llegue a ser un posible fármaco terapéutico definitivo.

25 Mientras tanto, existen receptores de benzodiazepinas mitocondriales (a continuación en el presente documento, se abrevia como MBR) ("Science 198, 849-851, 1977", "Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 3805-3809, 1977") en la membrana mitocondrial externa, que transportan colesterol desde el interior de la célula hasta la membrana interna de la mitocondria que es el sitio activo de P-450_{sc}. El esteroide sintetizado en el cerebro se denomina neuroesteroide. El colesterol, que es el precursor esteroideo, se convierte en pregnenolona metabolizada con enzima de escisión de cadenas laterales P-450_{sc}. 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 que determinaba la velocidad en el sistema de producción de esteroides en lugar del metabolismo con P-450_{sc}. Se ha pensado que el contenido en neuroesteroides en el cerebro podría ajustarse si pudiera regularse la función de los MBR. Se ha pensado que como resultado de que el equilibrio entre un sistema de señalización excitador y un sistema de señalización inhibitor estaba colapsado 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.

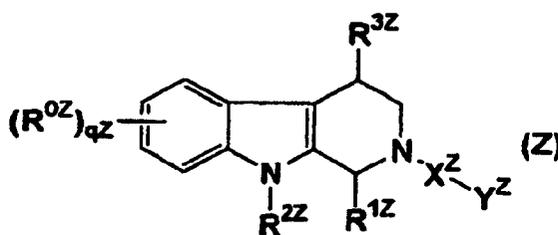
40 Tal como se mencionó anteriormente, el equilibrio alterado entre un sistema de señalización excitador y un sistema de señalización inhibitor provocado por carga de agente estresante puede mejorarse para lograr el estado de equilibrio deseado mediante el aumento o la inhibición de la producción de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

45 Como agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad provocada por estrés, se sabe que el compuesto representado por la fórmula (Y):



50 (en la que A^Y es un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, X^Y, Y^Y y Z^Y son cada uno independientemente enlace sencillo o un espaciador cuya cadena principal tiene un número de átomos de 1-3, B^Y es hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes o un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo tiene afinidad por los MBR (véase el documento WO04/113300).

Además, como compuesto tricíclico (derivado de β-carbolina), se conocen los compuestos representados por la fórmula (Z):



(en la que R^{OZ} es átomo de halógeno, alquilo C1-6, etc.; R^{1Z} es arilo que puede estar sustituido, etc.; R^{ZZ} es átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, etc.; R^{JZ} es átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, arilo, etc.; X^Z es C(=O), SO_2 , C(=O)NR^{ZZ}, etc.; Y es $(CH_2)_{nZ}$ arilo, etc.; nZ 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).

Descripción de la invención

[Los problemas que deben resolverse mediante la invención]

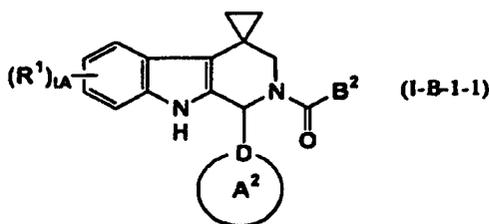
Como agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad provocada por estrés, se ha deseado el desarrollo del compuesto que tiene efecto anti-estrés y absorción oral superior.

10 [Medios para resolver el problema]

Como resultado de que los presentes inventores realizaran una investigación adicional para hallar el compuesto que tiene afinidad por los MBR como agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad provocada por estrés, hallaron que los compuestos representados por la fórmula (I) tenían afinidad por los MBR y efecto anti-estrés. Además, hallaron especialmente el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-B-1-1), tal como se reivindica, de entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) mostraba un fuerte efecto anti-estrés en modelos *in vivo* y tenía absorción oral superior, y completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a

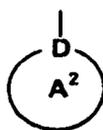
Un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1):



20 en la que tA es 0 o un número entero de 1 a 4, cuando tA es 2 o más, R^1 puede ser igual o diferente;

R^1 es un átomo de hidrógeno o un sustituyente/sustituyentes;

B^2 es alquilo C1-8;



es un anillo de benceno que tiene dos sustituyentes iguales o diferentes,

25 en el que un sustituyente del anillo A^2 es (1) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, o (2) cicloalquioxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

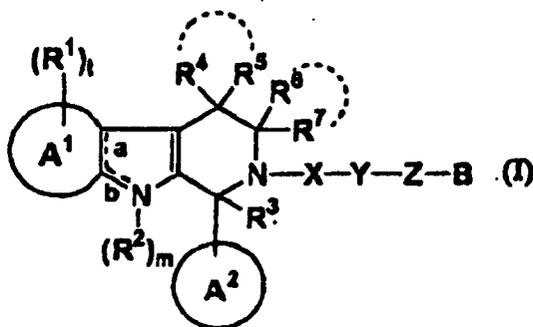
el otro sustituyente se selecciona de (1) átomo de halógeno, (2) ciano, (3) alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes y (4) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

30 Las estructuras generales adicionales y los ejemplos específicos representados a continuación y que entran dentro del alcance de la reivindicación 1 representan realizaciones de la presente invención, los demás que no entran

dentro del alcance de la reivindicación 1 sólo se proporcionan como referencias.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que R¹ es un átomo/átomos de hidrógeno o un sustituyente/sustituyentes,

5 t es 0 o un número entero de 1 a 8, cuando t es 2 o más, R¹ son iguales o diferentes, dos R¹ pueden formar juntos un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un átomo/átomos de hidrógeno o un sustituyente/sustituyentes, R⁴ y R⁵ y/o R⁶ y R⁷ pueden formar un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes junto con su átomo de carbono de unión;

10 el anillo A¹ es un anillo carbocíclico monocíclico o un anillo heterocíclico monocíclico;

el anillo A² es un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

B es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que puede tener un sustituyente/sustituyentes o un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

15 X y Z son cada uno independientemente un enlace, alquilenilo 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;

Y es un enlace, grupo -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)NR⁸, -C(=S)NR⁸-, -SO₂-, -C(=O)O- o -SO₂NR⁸- en el que X se une a al lado izquierdo de cada grupo,

R⁸ es un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

20 m es 0 ó 1;

==== es un enlace sencillo o un doble enlace en el que 1) a y b no son un doble enlace al mismo tiempo, 2) cuando m es 0, b es un doble enlace, 3) cuando m es 1, b es un enlace sencillo,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

25 [2] El compuesto según [1] anterior, en el que R⁴ y R⁵ forman un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes junto con su átomo de carbono de unión, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[3] El compuesto según [1] anterior, en el que el anillo A¹ es un anillo heterocíclico monocíclico, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

30 [4] El compuesto según [1] anterior, en el que anillo A¹ es un anillo carbocíclico monocíclico, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[5] El compuesto según [1] anterior, en el que X es un enlace, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

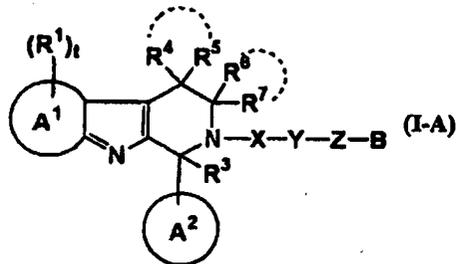
[6] El compuesto según [1] anterior, en el que Y es -C(=O)- o -C(=O)NR⁸- en el que X se une al lado izquierdo de cada grupo, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

35 [7] El compuesto según [1] anterior, en el que Z es un enlace o alquilenilo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[8] El compuesto según [1] anterior, en el que B es alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, grupo

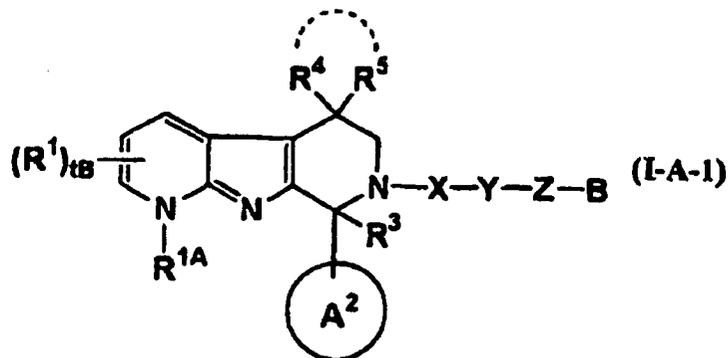
5 carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico C3-10 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, un anillo carbocíclico que está parcial o completamente saturado, o anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros que puede estar parcial o completamente saturado, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y/o un átomo de azufre, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[9] El compuesto según [1] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-A):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos en [1], una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

10 [10] El compuesto según [9] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-A-1):



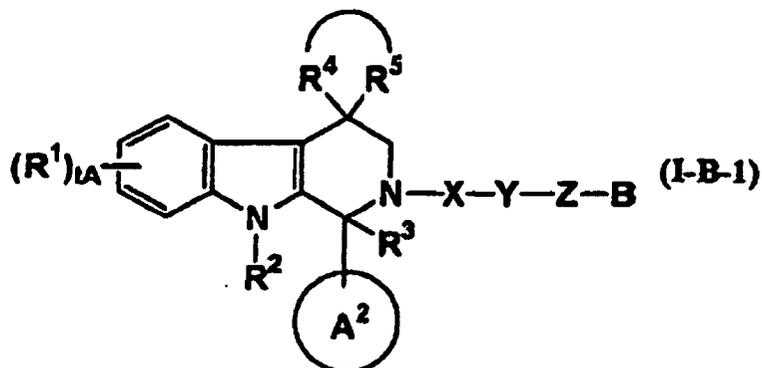
en la que R^{1A} tiene el mismo significado que R^1 ;

tB es 0 o un número entero de 1 a 3, cuando tB es 2 o más, R^1 son iguales o diferentes;

otros símbolos tienen los mismos significados descritos en [1] anterior,

15 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[11] El compuesto según [1] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1):



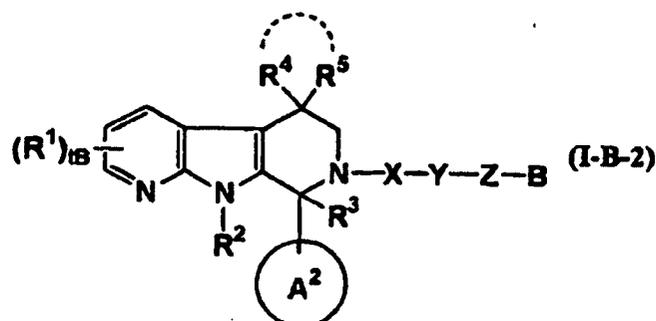
en la que tA es 0 o un número entero de 1 a 4, cuando tA es 2 o más, R^1 son iguales o diferentes;

R^4 y R^5 forman grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes junto con su átomo de carbono de unión;

20 otros símbolos tienen los mismos significados descritos en [1] anterior,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

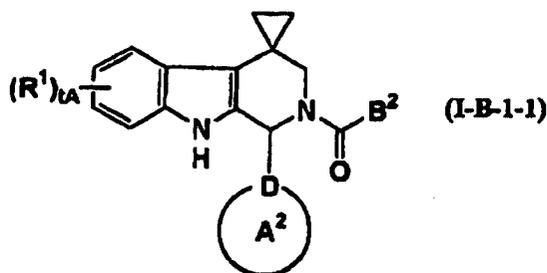
[12] El compuesto según [1] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-2):



en la que todos los símbolos tienen el mismo significado descrito en [1] ó [10] anteriores,

5 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[13] El compuesto según [11] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1):



en la que B² es alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

D es un átomo que constituye el anillo A² y es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

10  es un grupo cíclico que tiene al menos dos sustituyentes iguales o diferentes;

otros símbolos tienen los mismos significados descritos en [1] u [11] anteriores, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[14] El compuesto según [13] anterior, en el que  es un grupo cíclico que tiene dos sustituyentes iguales o diferentes, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

15 [15] El compuesto según [14] anterior, en el que un sustituyente en el anillo A² es (1) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o (2) cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

el otro sustituyente se selecciona de (1) un átomo de halógeno, (2) ciano, (3) alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes y (4) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

20 [16] El compuesto según [15] anterior, en el que un sustituyente en el anillo A² se selecciona de (1) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor, (2) isopropoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor, (3) ciclopentiloxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor;

el otro sustituyente se selecciona de (1) un átomo de flúor, (2) un átomo de cloro, (3) ciano, (4) metilo y (5) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor,

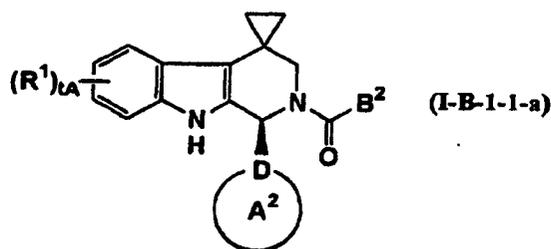
25 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.



[17] El compuesto según [14] anterior, en el que el grupo cíclico representado por  es un anillo de benceno, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

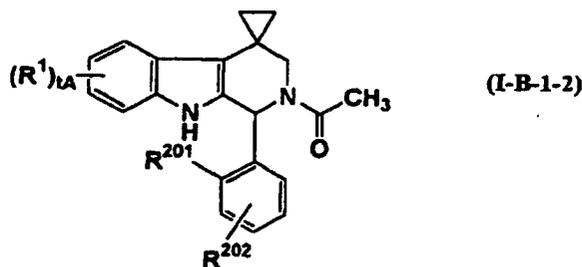
[18] El compuesto según [13] anterior, en el que un sustituyente se sustituye en un átomo vecinal a D, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

5 [19] El compuesto según [13] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1-a):



en la que  es configuración β y otros símbolos tienen los mismos significados descritos en [13] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[20] El compuesto según [14] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-2):



10

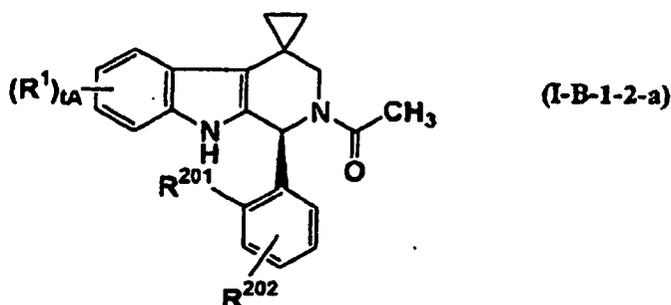
en la que R²⁰¹ es alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o cicloalquilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

R²⁰² es un átomo de halógeno, ciano, alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

15 otros símbolos tienen los mismos significados descritos en [11] anterior,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[21] El compuesto según [20] anterior, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-2-a):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos en [11], [19] o [20] anteriores,

20 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[22] El compuesto según [20] ó [21] anteriores,

en el que R²⁰¹ se selecciona de (1) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor, (2) isopropoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor y (3) ciclopentiloxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor;

R²⁰² se selecciona de (1) un átomo de flúor, (2) un átomo de cloro, (3) ciano, (4) metilo y (5) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor,

5 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[23] El compuesto según [1] anterior, que es

- (1) 1-(1,3-benzodioxil-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (2) 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (3) 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 10 (4) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (5) 2-acetil-6-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (6) 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (7) 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (8) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 15 (9) 2-acetil-7-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (10) 2-actil-1-(3-fluorofenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (11) 1-(2,6-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (12) 1-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (13) 1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- 20 (14) 1-(2,3-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (15) 1-(2,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (16) 1-(3,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (17) 6-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- (18) N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida,
- 25 (19) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (20) 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (21) 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (22) 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (23) 2-acetil-5-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 30 (24) 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (25) 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (26) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (27) 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (28) 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 35 (29) 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (30) 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],

- (31) 8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
- (32) N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1',8'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin]-7'(6'H)-carboxamida,
- 5 (33) N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-9-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
- (34) N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
- (35) N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida,
- 10 (36) 7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridina,
- (37) N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',8'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin]-7'(6'H)-carboxamida,
- (38) 7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',6',7',8'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina,
- (39) N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
- 15 (40) 8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida,
- (41) N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida,
- 20 (42) 2-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida,
- (43) N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida,
- (44) 7-acetil-2-cloro-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina,
- (45) 7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina,
- 25 (46) 2-etil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (48) 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] o
- (49) 4-(2-acetil-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)benzocitrilo,
- una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
- [24] El compuesto según [13] anterior, que es
- 30 (1) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (2) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (3) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (4) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (5) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 35 (6) 2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (7) 2-acetil-5-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (8) 2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (9) 2-acetil-6-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (10) 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 40 (11) 2-acetil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

- (12) 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (13) 2-acetil-1-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (14) 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (15) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 5 (16) 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (17) 2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (18) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (19) 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (20) 2-acetil-6-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 10 (21) 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (22) 2-acetil-6,7-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (23) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (24) 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (25) 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-6-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 15 (26) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (27) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dimetoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (28) (1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (29) (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (30) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 20 (31) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (32) (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (33) (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (34) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (35) 2-acetil-5-cloro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 25 (36) 2-acetil-5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (37) 2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (38) 2-acetil-5-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (39) 2-acetil-1-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (40) 2-acetil-1-[4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 30 (41) 4-(2-acetil-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo,
- (42) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (43) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-fluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (44) 4-(2-acetil-5-fluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo,
- (45) 2-acetil-5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 35 (46) 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(47) 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(48) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(49) 2-acetil-6-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(50) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

5 (51) 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(52) (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(53) (+)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(54) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

(55) (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

10 (56) (+)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] o

(57) (+)-2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[25] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) descrito en [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

15 [26] La composición farmacéutica según [25] anterior, que es un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad provocada por estrés.

[27] La composición farmacéutica según [26] anterior, en la que la enfermedad provocada por estrés es una enfermedad del sistema digestivo provocada por estrés.

20 [28] La composición farmacéutica según [27] anterior, en la que la enfermedad del sistema digestivo provocada por estrés es síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

[29] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) descrito en [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y uno o más tipos de agentes seleccionados de un ansiolítico, un antidepresivo, un anticolinérgico, un fármaco regulador de la función del tracto gastrointestinal, un fármaco procinético del tracto gastrointestinal, un antidiarreico, un purgante, un antagonista de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa y un antagonista de serotonina en combinación.

25 [31] Uso del compuesto representado por la fórmula (I) según [1] anterior, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para preparar un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad provocada por estrés, etc.

30 En la memoria descriptiva, una enfermedad provocada por estrés es un término general de una enfermedad desarrollada por un agente estresante psicológico o físico e incluye todas las enfermedades conocidas denominadas trastornos psicósomáticos. Incluye, concretamente, enfermedades del sistema nervioso central provocadas por estrés, enfermedades del sistema respiratorio provocadas por estrés, enfermedades del sistema digestivo provocadas por estrés, enfermedades del sistema cardiovascular provocadas por estrés, uropatía/ enfermedades del sistema reproductor provocadas por estrés, enfermedades ginecológicas provocadas por estrés, enfermedades endocrinas/metabólicas provocadas por estrés, enfermedades oftalmológicas provocadas por estrés, enfermedades otorrinolaringológicas provocadas por estrés, enfermedades de cirugía dental/odontología provocadas por estrés, enfermedades quirúrgicas/ortopédicas provocadas por estrés, enfermedades cutáneas provocadas por estrés, otras enfermedades provocadas por estrés, etc. Preferiblemente incluye enfermedades del sistema nervioso central provocadas por estrés, enfermedades del sistema respiratorio provocadas por estrés y/o enfermedades del sistema digestivo provocadas por estrés. Más preferiblemente incluye enfermedades del sistema digestivo provocadas por estrés.

35 40 En la memoria descriptiva, las enfermedades del sistema nervioso central provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, enfermedad relacionada con la ansiedad, neurosis, trastorno de pánico, trastorno del sueño, depresión, depresión reactiva, epilepsia, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, esquizofrenia, distonía neurovegetativa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastorno afectivo, trastorno cognitivo, migraña, cefalea tensional, cefalea en racimos, trastorno de estrés posttraumático (TEP), trastorno disociativo, insomnio, tos nerviosa, ataque epiléptico convulsivo psicógeno, ataque sincopal psicógeno, inadaptación laboral, síndrome del quemado, síndrome de fatiga crónica, calambre de los escritores, tortícolis espástica, etc. Preferiblemente incluyen enfermedad relacionada con la ansiedad, trastorno del sueño, depresión y/o epilepsia.

45 En la memoria descriptiva, las enfermedades del sistema respiratorio provocadas por estrés incluyen, por ejemplo,

asma, asma bronquial, síndrome de hiperventilación, espasmo laríngeo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, etc. Preferiblemente incluyen asma.

5 En la memoria descriptiva, las enfermedades del sistema digestivo provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, síndrome de intestino irritable, úlcera péptica, dispepsia funcional, úlcera gástrica, úlcera duodenal, discinesia del tracto biliar, espasmo esofágico, atonía gástrica, aerofagia, gastritis crónica, hepatitis crónica, pancreatitis crónica, trastorno de la alimentación (por ejemplo emaciación neurógena, anorexia, bulimia, etc.), vómitos nerviosos (psicógenos), náuseas nerviosas (psicógenas), enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), síndrome de tensión abdominal, neurosis gastrointestinal (por ejemplo fobia a borborismos, etc.), etc. Preferiblemente incluyen síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.

10 En la memoria descriptiva, las enfermedades del sistema cardiovascular provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, hipertensión esencial, arritmia, angina de pecho (neurológica), hipotensión esencial, desregulación ortostática, infarto de miocardio, arteriosclerosis, vértigo, etc. Preferiblemente incluyen hipertensión esencial, arritmia y/o angina de pecho.

15 En la memoria descriptiva, las uropatías/enfermedades del sistema reproductor provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, disuria, polaquiuria nerviosa (vejiga hiperactiva), nicturia, enuresis, iscuria psicógena, impotencia, prostatismo, síndrome uretral, etc. Preferiblemente incluyen disuria.

En la memoria descriptiva, el trastorno ginecológico provocado por estrés incluye, por ejemplo, trastorno menopáusico, dolor menstrual, amenorrea, trastorno menstrual, síndrome premenstrual, esterilidad, frigidez, vómitos graves en el embarazo, aborto, nacimiento inmaduro, metrorragia funcional, etc.

20 En la memoria descriptiva, las enfermedades endocrinas/metabólicas provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, síndrome de Bartter, hipertiroidismo, trastorno del metabolismo de glucosa (por ejemplo diabetes, hipoglucemia (refleja), etc.), trastorno del metabolismo de lípidos (por ejemplo hiperlipidemia, etc.), gota, osteoporosis, enfermedad del hipotálamo, enfermedad de la hipófisis, enfermedad paratiroidea, enfermedad de la corteza suprarrenal/médula suprarrenal, enfermedad gonadal, polidipsia psicógena, adiposidad, etc.

25 En la memoria descriptiva, las enfermedades oftalmológicas provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, astenopia, retinitis central, moscas volantes, blefaroespasma, glaucoma primario, vértigo, histeria ocular, etc.

En la memoria descriptiva, las enfermedades otorrinolaringológicas provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, tinnitus, vértigo, sordera psicógena, sinusitis crónica, rinitis alérgica, trastorno del olfato, tartamudez, anauria, enfermedad de Meniere, malestar laringofaríngeo, cinetosis, traquifonía, etc.

30 En la memoria descriptiva, las enfermedades de cirugía dental/odontológicas provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, artrosis temporomandibular, neuralgia glossofaríngea, glosodinia repentina, estomatitis, dolor de muelas, ozostomía, salivación anómala, bruxismo, etc.

35 En la memoria descriptiva, las enfermedades quirúrgicas/ortopédicas provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, neurosis abdominal posoperatoria, síndrome de evacuación gástrica rápida, cirugía múltiple, neurosis posoperatoria plástica, artritis reumatoide, lumbago, síndrome cervicobraquial, rigidez de nuca, fibrositis, poliartralgia, mialgia sistémica, gota, irritación de la médula espinal, tics, etc.

En la memoria descriptiva, las enfermedades cutáneas provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, urticaria crónica, dermatitis atópica, hiperhidrosis, eczema, prurito cutáneo, alopecia areata, etc.

40 En la memoria descriptiva, otras enfermedades provocadas por estrés incluyen, por ejemplo, cáncer, lupus eritematoso sistémico, etc.

En la memoria descriptiva, las enfermedades relacionadas con la ansiedad incluyen, por ejemplo, neurosis, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno de pánico, trastorno de hiperactividad, déficit de atención, trastorno de personalidad, trastorno bipolar, autismo, etc.

45 En la memoria descriptiva, el grupo cíclico en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por el anillo A² incluye, por ejemplo, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, etc.

Dicho anillo carbocíclico incluye, por ejemplo, un anillo carbocíclico C3-20 mono, bi, tri o tetraaromático parcial o completamente saturado, un anillo bi, tri o tetracarbo-cíclico con unión espiro y un anillo bi, tri o tetracarbo-cíclico unido mediante puentes, etc.

50 Dicho anillo carbocíclico C3-20 mono, bi, tri o tetraaromático parcial o completamente saturado significa, por ejemplo, benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno, antraceno, trifenileno, criseno, naftaceno, pleyadeno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, pentaleno, perhidropentaleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno,

perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fluoranteno, acefenantrileno, aceantrileno, pireno, etc.

Dicho anillo bi, tri o tetracarbocíclico con unión espiro, y anillo bi, tri o tetracarbocíclico unido mediante puentes significa, por ejemplo, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hepta-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hepta-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]octa-2-eno, adamantano, noradamantano, etc.

Dicho anillo heterocíclico incluye, por ejemplo, un anillo heterocíclico de 3-20 miembros mono, bi, tri o tetraaromático opcionalmente parcial o completamente saturado que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, etc.

Dicho anillo heterocíclico de 3-20 miembros mono, bi, tri, o tetraaromático opcionalmente parcial o completamente saturado que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre incluye, por ejemplo, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pirrolopiridina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β -carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, piridonaftiridina, pirazoloisoquinolina, pirazolonaftiridina, pirimidolindol, indolizinoindol, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolidina, tetrazolidina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, tetrahidropirrolopiridina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, tetrapiridonaftiridina, tetrahidro- β -carbolina (por ejemplo 2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina, etc.), tetrahidropiridopirrolopiridina (por ejemplo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-c]piridina, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridina, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina, etc.), 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidina, dihidroazepinoindol, hexahidroazepinoindol (por ejemplo 1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol, 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,3-b]indol, etc.), tetrahidropirazoloisoquinolina, tetrahidropirazolonaftiridina, dihidroazepinoindazol, hexahidroazepinoindazol, dihidropirazolopiridoazepina, hexahidropirazolopiridoazepina, tetrahidropirimidoindol, dihidrotiazinoindol, tetrahidrotiazinoindol, dihidrooxazinoindol, tetrahidrooxazinoindol, hexahidroindolizinoindol, dihidroindolobenzodiazepina, octahidroindololizina, hexahidroimidazopiridoindol, hexahidropirrolotiazepinoindol, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiono, dioxindano, benzodioxano, cromano, benzoditilano, benzoditiano, azaspiro[4.4]nonano, oxazaspiro[4.4]nonano, oxazaspiro[2.5]octano, dioxaspiro[4.4]nonano, azaspiro[4.5]decano, tiaspiro[4.5]decano, ditiaspiro[4.5]decano, dioxaspiro[4.5]decano, oxazaspiro[4.5]decano, azaspiro[5.5]undecano, oxaspiro[5.5]undecano, dioxaspiro[5.5]undecano, 2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolina-1,1'-ciclopropano], 1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano], 1,2,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolina-3,1'-ciclopropano], 1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclobutano], 1,2,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolina-3,1'-ciclobutano], 1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano], 1,2,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolina-3,1'-ciclopropano], azabiciclo[2.2.1]heptano, oxabiciclo[2.2.1]heptano,

azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, oxabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,3-benzodioxol, etc.

En la memoria descriptiva, sustituyente en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por A² incluye, por ejemplo, (1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (2) anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (3) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (4) hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (5) mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (6) amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (7) carbamoilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (8) sulfamoilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (9) carboxilo, (10) alcocarbonilo (por ejemplo alcocarbonilo C1-6, etc., tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (11) sulfo (-SO₃H), (12) sulfino (-SO₂H), (13) fosfona (-P(=O)OH₂), (14) nitro, (15) ciano, (16) amidino, (17) imino, (18) dihidroborano (-B(OH)₂), (19) átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), (20) alquilsufinilo (por ejemplo alquilsufinilo C1-4, etc., tal como metilsufinilo, etilsufinilo, etc.), (21) anillo aromático-sufinilo (por ejemplo anillo aromático-sufinilo C6-10, etc., tal como fenilsufinilo, etc.), (22) alquilsulfonilo (por ejemplo alquilsulfonilo C1-4, etc., tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (23) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo anillo aromático-sulfonilo C6-10, etc., fenilsulfonilo, etc.), (24) oxo, (25) tioxo, (26) (alcoxiimino C1-6)metilo (por ejemplo (metoxiimino)metilo, etc.), (27) acilo (28) formilo, (29) alquilo sustituido con hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (30) alquilo sustituido con mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (31) alquilo sustituido con amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes, (32) (alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes)oxicarbonilo, (33) tri(alquilo C1-6)sililo (por ejemplo trimetilsililo, etc.), etc. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos 1-5 en la posición que puede sustituirse.

Hidrocarburo en "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilideno, alquenilideno, etc.

Alquilo incluye, por ejemplo, alquilo C1-20 de cadena lineal o cadena ramificada, etc., 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, etc. Se prefiere alquilo C1-8 se cadena lineal o cadena ramificada. Se prefiere más alquilo C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada.

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

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

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

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

En este caso, el sustituyente del hidrocarburo incluye, por ejemplo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, nitro, ciano, mono o dialquilamino C1-6 (por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), N-anillo aromático-amino (por ejemplo N-fenilamino, etc.), N-anillo aromático-N-alquilamino (por ejemplo N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino, N-fenil-N-hexilamino, etc.), acilamino, N-acil-N-alquilamino, alcóxilo C1-6 (por ejemplo metóxilo, etóxilo, propóxilo, isopropóxilo, hexilóxilo, etc.), cicloalquil C3-7-alcóxilo C1-6 (por ejemplo ciclohexilmetilóxilo, ciclopentilmetilóxilo, etc.), cicloalquilo C3-7 (por ejemplo ciclohexilóxilo, etc.), aralquilo C7-15 (por ejemplo bencilóxilo, fenetilóxilo, fenilpropilóxilo, naftilmetilóxilo, naftiletalóxilo, etc.), fenóxilo, alcocarbonilo C1-6 (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), alquilcarbonilóxilo C1-6 (por ejemplo acetóxilo, etilcarbonilóxilo, etc.), alquiltio C1-6 (por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.), átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), alquilsulfonilo (por ejemplo alquilsulfonilo C1-4, etc., tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo anillo aromático-sulfonilo C6-10, etc., tal como fenilsulfonilo, etc.), carbamoilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (por ejemplo carbamoilo sin sustituyente, N-mono-alquil C1-6-carbamoilo (por ejemplo N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, etc.), N,N-di-alquil C1-6-carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo, etc.), piperidin-1-ilcarbonilo, etc.), acilo, anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes y anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, etc. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos 1-4 en la posición que puede sustituirse. En este caso, alquilo en N-acil-N-alquilamino significa, por ejemplo, alquilo C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada, etc., tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc. Además, acilo en acilo, acilamino y N-acil-N-alquilamino tiene el mismo significado que el (27) acilo mencionado a continuación. Adicionalmente, anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes y anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes tienen los mismos significados que el (2) anillo carbocíclico que puede tener un

sustituyente/sustituyentes y (3) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes mencionados a continuación.

5 Anillo carbocíclico en "(2) anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" tiene el mismo significado que el del anillo carbocíclico representado por el anillo A² descrito anteriormente. En este caso, el sustituyente del anillo carbocíclico incluye, por ejemplo, alquilo C1-8 de cadena lineal o cadena ramificada opcionalmente con hidroxilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), alqueno C2-6 de cadena lineal o cadena ramificada (por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etc.), alquino C2-6 de cadena lineal o cadena ramificada (por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.), hidroxilo, alcoxilo C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutiloxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, etc.), mercapto, alquilio C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada (por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.), amino, mono o dialquilamino C1-6 (por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metil-N-etilamino, etc.), átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), ciano, nitro, carboxilo, alcoxycarbonilo C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada (por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.), alquilcarboniloxilo C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada (por ejemplo acetoxilo, etilcarboniloxilo, etc.), trihalometilo (por ejemplo trifluorometilo, etc.), trihalometoxilo (por ejemplo trifluorometoxilo, etc.), trihalometiltio (por ejemplo trifluorometiltio, etc.), dihalometiltio (por ejemplo difluorometiltio, etc.), oxo, anillo carbocíclico (tiene el mismo significado que el del anillo carbocíclico representado por el anillo A² descrito anteriormente), anillo heterocíclico (tiene el mismo significado que el del anillo heterocíclico representado por el anillo A² descrito anteriormente), etc. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos 1-4 en la posición que puede sustituirse.

25 Anillo heterocíclico en "(3) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" tiene el mismo significado que el del anillo heterocíclico representado por el anillo A² descrito anteriormente. En este caso, el sustituyente del anillo heterocíclico tiene el mismo significado que el del sustituyente en "(2) anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente.

30 Sustituyente en "(4) hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes", "(5) mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes" y "(6) amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo, hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (tiene el mismo significado que el de "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes (tiene el mismo significado que el de "(2) anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes (tiene el mismo significado que el de "(3) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), alquilsulfonilo (por ejemplo alquilsulfonilo C1-4, etc., tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo anillo aromático-sulfonilo C6-10, etc., tal como fenilsulfonilo, etc.), acilo (tiene el mismo significado que el del (27) acilo descrito a continuación), (alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes)oxycarbonilo (tiene el mismo significado que el de "(32) (alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes)oxycarbonilo" descrito a continuación), etc.

40 En este caso, "(4) hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo, alcoxilo C1-8 (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, etc.), hidroxilo sustituido con anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes (por ejemplo ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, ciclooctiloxilo, etc.), etc.

45 "(7) Carbamoilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo, carbamoilo sin sustituyente, N-monoalquil C1-6-carbamoilo (por ejemplo N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, etc.), N,N-dialquil C1-6-carbamoilo (por ejemplo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo, etc.), piperidin-1-ilcarbonilo, etc.

50 "(8) Sulfamoilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo, sulfamoilo sin sustituyente, N-monoalquil C1-6-sulfamoilo (por ejemplo N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, etc.), N,N-dialquil C1-6-sulfamoilo (por ejemplo N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo, etc.), etc.

55 "(27) Acilo" incluye, por ejemplo, alquilcarbonilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (en el que alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes tiene el mismo significado que el del alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), alquencilcarbonilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (en el que alqueno que puede tener un sustituyente/sustituyentes tiene el mismo significado que el del alqueno que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), alquincarbonilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (en el que alquino que puede tener un sustituyente/sustituyentes tiene el mismo significado que el del alquino que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito

anteriormente), anillo carbocíclico-carbonilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (en el que anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes tiene el mismo significado que el de "(2) anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), anillo heterocíclico-carbonilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes (en el que anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes tiene el mismo significado que el de "(3) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente), etc.

Hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(29) alquilo sustituido con hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" tiene el mismo significado que el de "(4) hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente. Mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(30) alquilo sustituido con mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes" tiene el mismo significado que el de "(5) mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente. Amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(31) alquilo sustituido con amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes" tiene el mismo significado que el de "(6) amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente. Además, alquilo en "(29) alquilo sustituido con hidroxilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes", "(30) alquilo sustituido con mercapto que puede tener un sustituyente/sustituyentes" y "(31) alquilo sustituido con amino que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo alquilo C1-6 de cadena lineal o cadena ramificada, etc., tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

Alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes en "(32) (alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes)oxicarbonilo" tiene el mismo significado que el de "alquilo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" en "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes".

En la memoria descriptiva, "hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por B tiene el mismo significado que el de "(1) hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes" en sustituyente de "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por el anillo A².

En la memoria descriptiva, "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por B tiene el mismo significado que el de "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por el anillo A².

En la memoria descriptiva, "sustituyente" representado por R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ tiene el mismo significado que el de "grupo cíclico" en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por el anillo A².

En la memoria descriptiva, "sustituyente" en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" formado por dos R¹ tomados juntos, y "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" formado por R⁴ y R⁵ y/o R⁶ y R⁷ tomados junto con sus átomos de carbono de unión, tiene el mismo significado que el del sustituyente en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por el anillo A².

En la memoria descriptiva, "grupo cíclico" en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" formado por dos R¹ tomados juntos, y "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" formado por R⁴ y R⁵ y/o R⁶ y R⁷ tomados junto con sus átomos de carbono de unión, incluye, por ejemplo, anillo carbocíclico C3-10 monoaromático, que está parcial o completamente saturado, anillo heterocíclico de 3-10 miembros monoaromático que puede estar parcial o completamente saturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y átomos de azufre, etc.

Dicho anillo carbocíclico C3-10 monoaromático que está parcial o completamente saturado incluye, por ejemplo, anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, etc.

Dicho anillo heterocíclico de 3-10 miembros monoaromático que puede estar parcial o completamente saturado, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y átomos de azufre incluye, por ejemplo, anillo de aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (isotiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, etc.

"Anillo monocarbocíclico" representado por anillo A¹ incluye, por ejemplo, anillo carbocíclico C3-10 monoaromático, que está parcial o completamente saturado, etc. Dicho anillo carbocíclico C3-10 monoaromático, que está parcial o completamente saturado, incluye, por ejemplo, anillo de ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohexeno, ciclohepteno,

cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, etc.

5 “Anillo monoheterocíclico” representado por anillo A¹ incluye, por ejemplo, anillo heterocíclico de 3-10 miembros monoaromático que puede estar parcial o completamente saturado, que puede contener de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y átomos de azufre, etc. Dicho anillo heterocíclico de 3-10 miembros monoaromático que puede estar parcial o completamente saturado, que puede contener de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y átomos de azufre, incluye, por ejemplo, anillo de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, etc.

25 En la memoria descriptiva, alquileo C1-3 en “alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes” representado por X o Z incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.

En la memoria descriptiva, alquilenilo C2-3 en “alquilenilo C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes” representado por X o Z incluye, por ejemplo, etenileno, propenileno, etc.

30 En la memoria descriptiva, alquinileno C2-3 en “alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes” representado por X o Z incluye, por ejemplo, etinileno, propinileno, etc.

35 En la memoria descriptiva, “sustituyente” en “alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes”, “alquilenilo C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes” o “alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes” tiene el mismo significado que el del sustituyente en “grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes” representado por el anillo A². Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos 1-2 en la posición que puede sustituirse.

40 El anillo A¹ incluye preferiblemente anillo de benceno, piridina, pirimidina, pirazina, etc. X incluye preferiblemente enlace, alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquilenilo C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes. Más preferiblemente incluye enlace, alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes. De manera particularmente preferida incluye enlace.

Y incluye preferiblemente grupo -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)NR⁸-, -SO₂-, -C(=O)O- o -SO₂NR⁸- (con la condición de que el lado izquierdo de cada grupo se una a X). Más preferiblemente incluye grupo -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)NR⁸- o -C(=O)O-. De manera particularmente preferida incluye grupo -C(=O)- o -C(=O)NR⁸-.

45 Z incluye preferiblemente enlace, alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquilenilo C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes. Más preferiblemente incluye enlace, alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes.

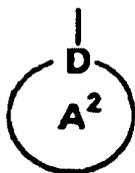
50 “Hidrocarburo que puede tener un sustituyente/sustituyentes” representado por B incluye preferiblemente alquilo C1-8, alquenilo C2-8 o alquinilo C2-8 que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera arbitraria de hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, nitro, ciano, mono 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 y anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes. Más preferiblemente incluye alquilo C1-8 que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera arbitraria de anillo carbocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes y anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes.

55 “Grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes” representado por B o anillo A² incluye preferiblemente anillo carbocíclico C3-10 mono o biaromático parcial o completamente saturado (por ejemplo benceno, ciclopentano, naftaleno, adamantano, etc.), o anillo heterocíclico de 3-10 miembros mono o biaromático que puede estar parcial o completamente saturado, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos

de nitrógeno y átomos de azufre (por ejemplo piridina, tiofeno, tetrahidropirano, dihidrobenzofurano, 1,3-benzodioxol, etc.) que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera arbitraria de alquilo C1-8, alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8 (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, etc.), alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, cicloalquiloxilo C3-7 (por ejemplo ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, etc.), cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, mercapto, alquiltio C1-8 (por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, etc.), amino, $\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ (en el que R^{101} y R^{102} son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C1-8), carboxilo, alcocarbonilo C1-6, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo y tri(alquil C1-6)sililo, etc.

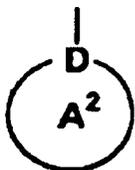
"Grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por el anillo A^2 está sustituido preferiblemente con al menos dos sustituyentes iguales o diferentes. Además, dichos al menos dos sustituyentes iguales o diferentes pueden tomarse junto con sus átomos de unión para formar un grupo cíclico (este grupo cíclico tiene el mismo significado que el de "grupo cíclico" en "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" descrito anteriormente en el que dos R^1 se toman juntos para formarlo, "grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" en el que R^4 y R^5 y/o R^6 y R^7 se toman junto con sus átomos de carbono de unión para formarlo. Incluye, por ejemplo, anillo de furano, pirano, oxazol, isoxazol, oxazina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahydroisoxazol (isoxazolidina), dihidrooxazina, tetrahydrooxazina, morfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, etc.). El anillo A^2 está sustituido más preferiblemente con dos sustituyentes iguales o diferentes.

Dichos dos sustituyentes iguales o diferentes incluyen preferiblemente, por ejemplo, (1) átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), (2) ciano, (3) alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes (tiene el mismo significado descrito anteriormente), (4) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes (tiene el mismo significado descrito anteriormente), (5) cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes (tiene el mismo significado descrito anteriormente) y similares. En este caso, "sustituyente" en "alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes", "alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" o "cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye, por ejemplo, alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, mercapto, alquiltio C1-8, amino, $\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$ (en el que R^{101} y R^{102} son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C1-8), carboxilo, alcocarbonilo C1-6, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo, tri(alquil C1-6)sililo y similares. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos 1-9 en la posición que puede sustituirse. Preferiblemente incluyen átomo de halógeno y similares. Más preferiblemente incluyen átomo de flúor. En este caso, "alcoxilo C1-8" en "alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye preferiblemente metoxilo, isopropoxilo y similares. "Cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" incluye preferiblemente ciclopentiloxilo y similares. Dichos dos sustituyentes iguales o diferentes incluyen más preferiblemente, por ejemplo, (1) átomo de flúor, (2) átomo de cloro, (3) ciano, (4) metilo, (5) metoxilo, (6) isopropoxilo, (7) ciclopentiloxilo y similares. Un sustituyente entre dichos dos sustituyentes iguales o diferentes incluye preferiblemente alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes. De manera particularmente preferida incluye metoxilo, isopropoxilo, ciclopentiloxilo.

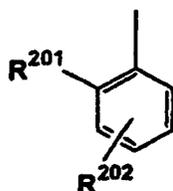


Además, cuando

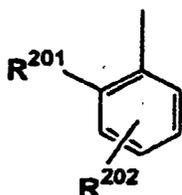
(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) es un grupo cíclico que tiene al menos dos sustituyentes iguales o diferentes, un sustituyente de dichos dos sustituyentes iguales o diferentes está sustituido preferiblemente en un átomo vecinal a D. Un sustituyente de este tipo incluye preferiblemente, por ejemplo, alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes y similares.



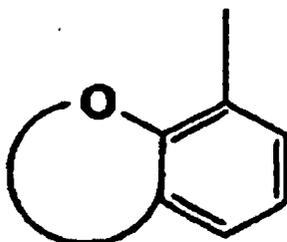
"Grupo cíclico" representado por A^2 incluye preferiblemente benceno, tiofeno, ciclopentano o tetrahidropirano y similares. Más preferiblemente incluye benceno y similares. Además incluye preferiblemente



- (en el que R^{201} es alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o cicloalquilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, R^{202} es átomo de halógeno, ciano, alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes) y similares. R^{201} es más preferiblemente el sustituyente seleccionado de (1) metoxilo que puede estar sustituido con átomo de flúor, (2) isopropoxilo que puede estar sustituido con átomo de flúor y (3) ciclopropiloxilo que puede estar sustituido con átomo de flúor. R^{202} es más preferiblemente un sustituyente seleccionado de (1) átomo de flúor, (2) átomo de cloro, (3) ciano, (4) metilo y (5) metoxilo. R^{201} es, de manera particularmente preferida, metoxilo que puede estar sustituido con átomo de flúor.
- 10 Además, cuando R^{201} y R^{202} se toman junto con su átomo de unión para formar grupo cíclico, "grupo cíclico" representado por



(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) incluye preferiblemente el anillo representado por



- 15
-
- (en el que es anillo monoheterocíclico de 5-6 miembros que puede incluir adicionalmente un heteroátomo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre) y similares. En este caso, anillo monoheterocíclico de 5-6 miembros que puede incluir adicionalmente un heteroátomo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre incluye, por ejemplo, furano, pirano, oxazol, isoxazol, oxazina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidropirano, tetrahydropirano, dihidrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahydroisoxazol (isoxazolidina), dihidrooxazina, tetrahydrooxazina, morfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano y similares.
- 20

- "Sustituyente" representado por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^7 incluye preferiblemente alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquinilo C2-8, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, mercapto, alquiltio C1-8, amino, $NR^{101}R^{102}$ (en el que R^{101} y R^{102} son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C1-8), carboxilo, alcocarbonilo C1-6, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo, tri(alquil C1-6)sililo y similares.
- 25

- "Grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes" en el que R^4 y R^5 y/o R^6 y R^7 se toman junto con sus átomos de carbono de unión para representarlo, incluye preferiblemente cicloalquilo C3-8 (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.) que puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquinilo C2-8, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo C1-8, mercapto, alquiltio C1-8, amino, $NR^{101}R^{102}$ (en el que R^{101} y R^{102} son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C1-8), carboxilo, alcocarbonilo C1-6, nitro, ciano, átomo de halógeno, oxo, acilo, formilo, tri(alquil C1-6)sililo y similares.
- 30

R^4 y R^5 se toman preferiblemente junto con sus átomos de carbono de unión para formar un grupo cíclico que puede

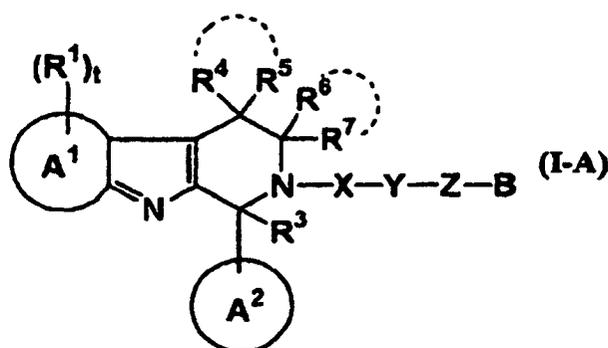
tener un sustituyente/sustituyentes. Un grupo cíclico de este tipo incluye preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Más preferiblemente incluye ciclopropilo y similares.

En la memoria descriptiva, D es preferiblemente un átomo de carbono y similares.

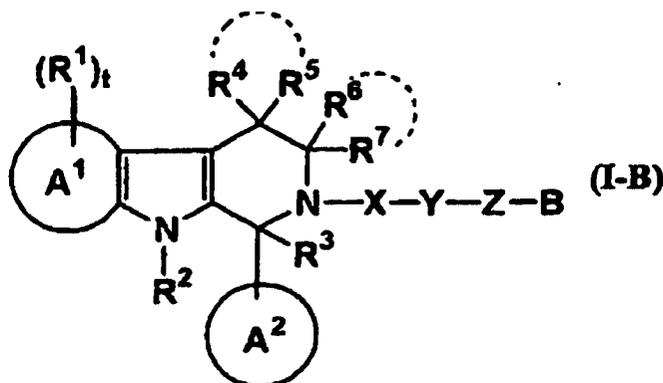
5 En la memoria descriptiva, "alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por B² tiene el mismo significado que el de "alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por B. Preferiblemente es alquilo C1-8 sin sustituyente y similares. Más preferiblemente es metilo y similares.

10 En la memoria descriptiva, "alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" o "cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por R²⁰¹ tiene el mismo significado que el de "alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" o "cicloalquiloxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" en "dos sustituyentes iguales o diferentes" en el anillo A² descrito anteriormente, respectivamente. "Átomo de halógeno", "alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" o "alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" representado por R²⁰² tiene el mismo significado que el de "átomo de halógeno", "alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" o "alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes" en "dos sustituyentes iguales o diferentes" en el anillo A² descrito anteriormente, respectivamente.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) incluye preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I-A):



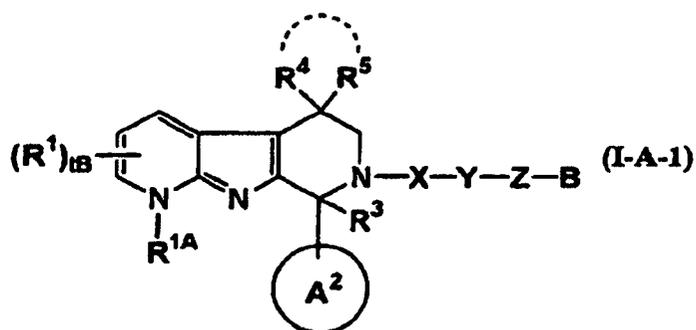
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) o el compuesto representado por la fórmula (I-B):



20

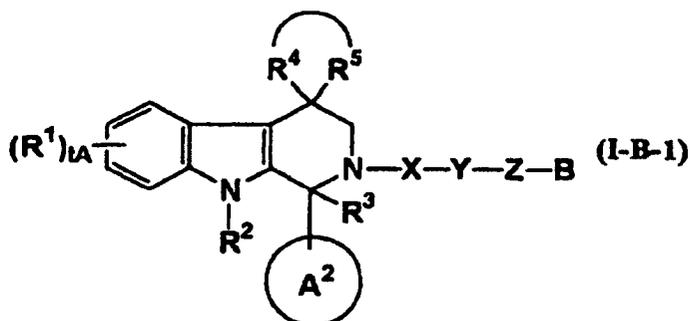
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente).

El compuesto representado por la fórmula (I-A) incluye preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I-A-1):

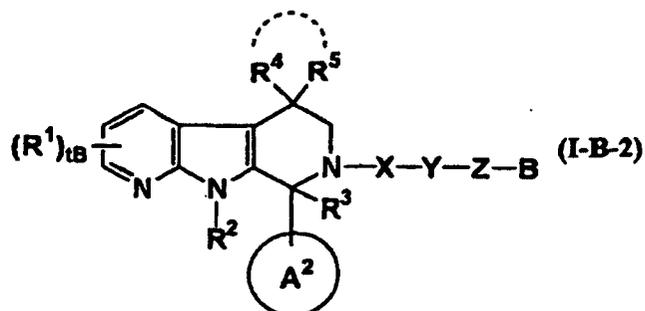


(en la que R^{1A} tiene el mismo significado que el de R^1 , tB es 0 o un número entero de 1 a 3, los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente).

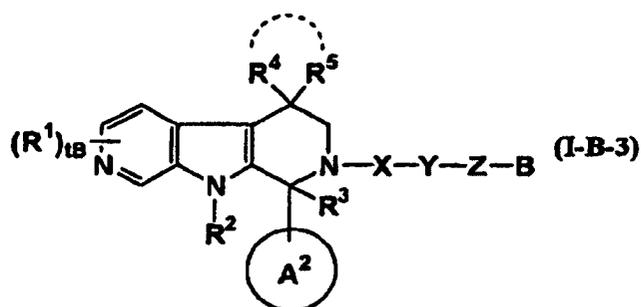
5 El compuesto representado por la fórmula (I-B) incluye preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I-B-1)



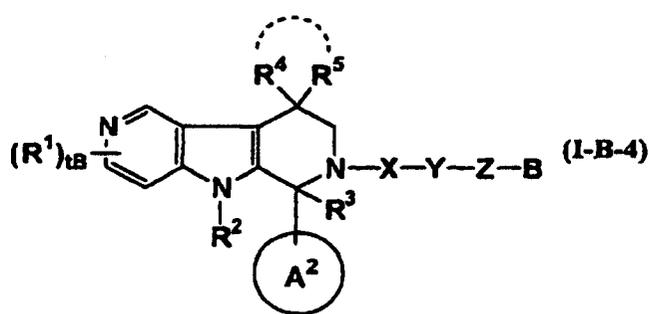
(en la que tA es 0 o un número entero de 1 a 4, R^4 y R^5 se toman junto con su átomo de carbono de unión para formar un grupo cíclico que puede tener un sustituyente/sustituyentes, los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente), el compuesto representado por la fórmula (I-B-2)



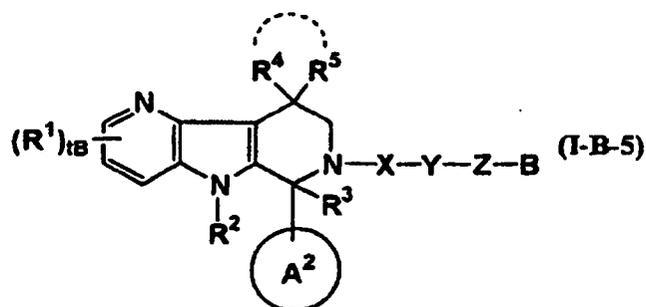
10 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente), el compuesto representado por la fórmula (I-B-3)



15 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente), el compuesto representado por la fórmula (I-B-4)

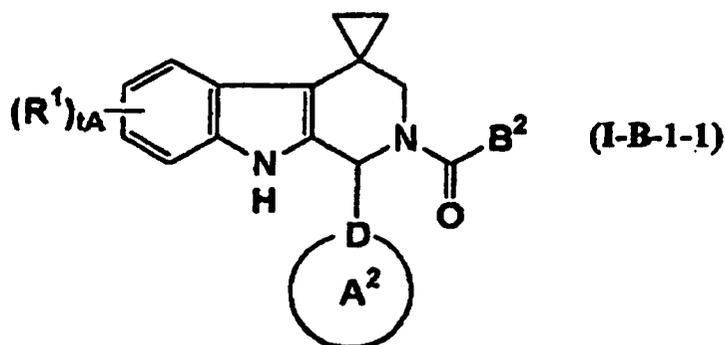


(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) o el compuesto representado por la fórmula (I-B-5)



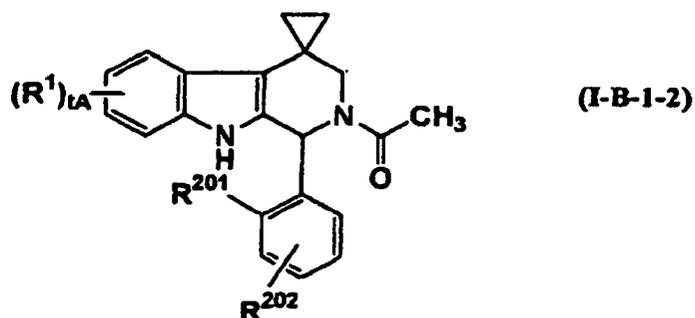
5 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente).

Además, en el compuesto representado por la fórmula (I-B-1), incluye preferiblemente el compuesto cuyo anillo A² es un grupo cíclico que tiene al menos dos sustituyentes iguales o diferentes. Concretamente, incluye preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1)



10 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente).

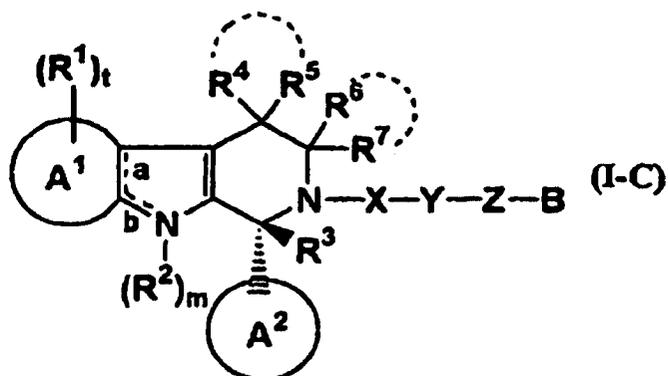
De manera particularmente preferida incluye el compuesto representado por la fórmula (I-B-1-2)



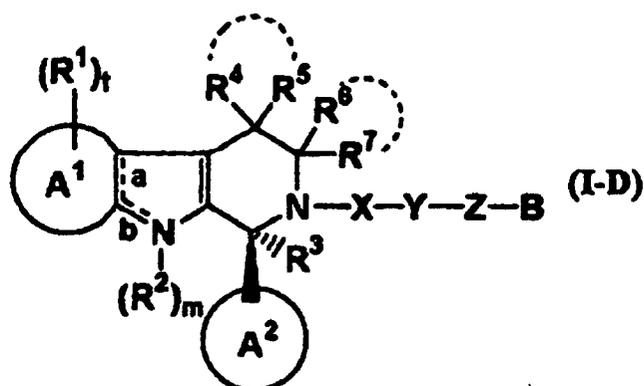
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente).

Adicionalmente, en el compuesto representado por la fórmula (I), se prefieren tanto el compuesto representado por

la fórmula (I-C)



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) como el compuesto representado por la fórmula (I-D)

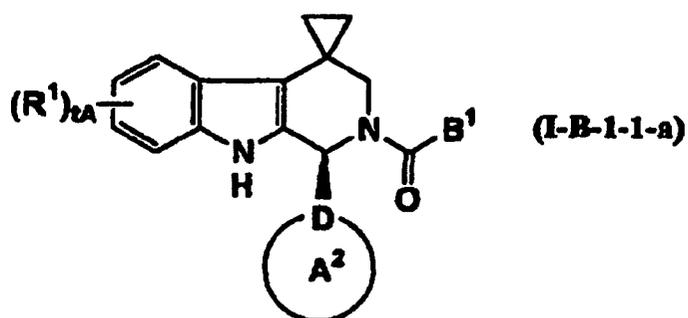


5

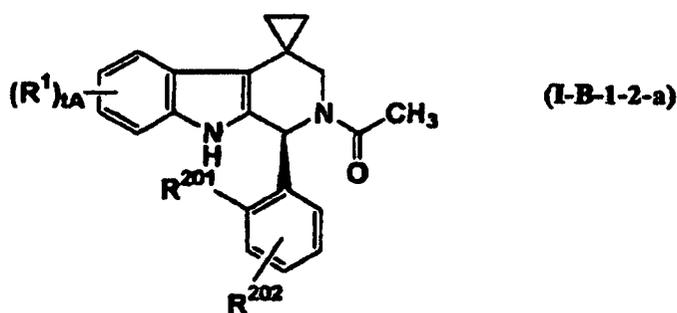
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente). De manera particularmente preferida incluye el compuesto representado por la fórmula (I-C).

Además, en el caso del compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1) o fórmula (I-B-1-2), incluye preferiblemente el anillo A² que es de configuración β. Concretamente, incluye preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1-a)

10



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente). De manera particularmente preferida incluye el compuesto representado por la fórmula (I-B-1-2-a)



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente).

Los compuestos preferibles para preparar la composición farmacéutica que es un agente preventivo y/o terapéutico para las enfermedades provocadas por estrés incluyen todos los compuestos de la presente invención tal como se reivindican en la reivindicación 1 y se muestran en los ejemplos. Los compuestos particularmente preferibles incluyen, por ejemplo,

- 5 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 10 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 15 2-acetil-6-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 20 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 25 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-6-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-6,7-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 30 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano],

- 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 5 (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 10 2-acetil-5-cloro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 15 2-acetil-1-[4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 4-(2-acetil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo,
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 4-(2-acetil-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo,
 20 2-acetil-5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 4-(2-acetil-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)benzonitrilo,
 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 25 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-6-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 30 (+)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano],
 (+)-2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y similares.
 35 [Isómeros]

A menos que se especifique lo contrario, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquiltio, alquilenilo, alquenileno, alquinileno incluye los de cadena lineal o cadena ramificada. Además, también se incluyen en la presente invención isómeros en el 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 α , β , enantiómero, diastereómero), isómeros ópticamente activos que tienen actividad óptica (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 a razones intencionadas y mezclas racémicas.

Según la presente invención, a menos que se indique lo contrario y tal como es evidente para los expertos en la técnica,

el símbolo  indica que está unido en configuración α ,

el símbolo  indica que está unido en configuración β ,

y el  indica que es una mezcla de configuración α y configuración β que puede mezclarse a una razón opcional.

Los compuestos ópticamente activos de la presente invención no sólo pueden incluir los puros al 100% sino también los otros isómeros ópticos a menos del 50%.

[Sales, N-óxidos y disolvente]

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

N-óxido del compuesto representado por la fórmula (I) significa que un átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) está oxidado. El N-óxido del compuesto de la presente invención puede ser las sales de metales alcalinos/alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina orgánica, sales de adición de ácido, etc. descritas anteriormente.

Los solvatos adecuados del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen, por ejemplo, hidratos, solvatos de los alcoholes (por ejemplo, etanol, etc.), etc. Preferiblemente los solvatos no son tóxicos y son solubles en agua. Además, el solvato de compuesto de la presente invención incluye las sales de metales alcalinos/alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina orgánica, sales de adición de ácido, N-óxido, etc. descritos anteriormente.

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

[Profármacos]

El profármaco de los compuestos representados por la fórmula (I) significa un compuesto que es el compuesto representado por la fórmula (I) mediante reacción con enzimas, ácidos gástricos, etc. en el interior de un organismo. El profármaco de los compuestos representados por la fórmula (I) incluye, cuando los compuestos representados por la fórmula (I) tienen amino, el profármaco es los compuestos cuyo amino está acilado, alquilado, fosforilado (por ejemplo, los compuestos son en los que el amino de los compuestos representados por la fórmula (I) está eicosanoado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, terc-butilado, etc.); cuando los compuestos representados por la fórmula (I) tienen hidroxilo, el profármaco es los compuestos cuyo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado, borado (por ejemplo, los compuestos son en los que el hidroxilo de los compuestos representados por la fórmula (I) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc.); cuando los compuestos representados por la fórmula (I) tienen carboxilo, el profármaco es el compuesto cuyo carboxilo está esterificado, amidado (por ejemplo, los compuestos son en los que el carboxilo de los compuestos representados por la fórmula (I) está etilesterificado, fenilesterificado, carboximetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloximetilesterificado, etoxicarboniloxietilesterificado,

ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxicarbonilesterificado, metilamidado, etc.); etc. Éstos compuestos pueden prepararse mediante métodos conocidos. Además, el profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede estar o bien hidratado o bien no hidratado. Además, el profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (I) en condiciones fisiológicas que se describen en "the development of medicine" vol. 7 "molecular design" publicado en 1991 Hirokawa shoten págs. 163-198. Además, el compuesto representado por la fórmula (I) puede marcarse con isótopos (por ejemplo ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.), etc.

[Actividad farmacológica]

Como pruebas farmacológicas existen, por ejemplo, los métodos siguientes, excepto uno descrito en los ejemplos.

10 Determinación de pregnenolona en mitocondria de la corteza suprarrenal de rata:

La productividad de esteroides del compuesto de la presente invención puede evaluarse usando mitocondria de la corteza suprarrenal de rata.

Tras la administración intraperitoneal de disolución de cicloheximida 20 mg/ml (1 ml) a ratas SD macho, se les administra por vía intraperitoneal disolución de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) 101 U/ml (0,3 ml) en cinco minutos. 20 minutos tras la administración de ACTH, se sacrifican las ratas mediante dislocación cervical y se extirpan las cortezas suprarrenales bilaterales inmediatamente. Se homogenizan las cortezas suprarrenales extirpadas en tampón A (composición: Tris-HCl 50 mmol/l; sacarosa 250 mmol/l) y entonces se centrifuga la suspensión a 2000 g durante 3 minutos a 4 grados centígrados. Se centrifuga el sobrenadante obtenido a 12500 g durante 10 minutos a 4 grados centígrados. Se lava el sedimento con tampón A dos veces y se suspende en tampón B (composición: sacarosa 250 mmol/l; tampón de fosfato de potasio 10 mmol/l; trietanolamina 15 mmol/l; cloruro de potasio 20 mmol/l; cloruro de magnesio 5 mmol/l; trilostano 10 $\mu\text{mol/L}$; SU10603 10 $\mu\text{mol/L}$) para los experimentos. Se incuba el tampón de ensayo que incluye ácido málico (150 mmol/l), $\beta\text{-NADP}^+$ (5 mmol/l) y el compuesto de la presente invención durante 5 minutos a 37 grados centígrados. Entonces, se añade la fracción de membrana mitocondrial en bruto derivada de corteza suprarrenal de rata y se incuba adicionalmente durante 10 minutos a 37 grados centígrados para producir pregnenolona (concentración final del compuesto: 1 $\mu\text{mol/l}$). Tras la incubación, se termina la reacción mediante adición de etanol, se extrae mediante adición de n-hexano y entonces se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en tampón C (composición: gelatina al 0,1%; solución salina tamponada con fosfato), se centrifuga y entonces se determina el sobrenadante recogido como muestras para medición. Se mezclan [^3H]-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 grados centígrados. Tras la reacción, a la mezcla se le añade dextrano/carbón vegetal (200 μl), se mezcla bien, se mantiene en hielo durante 10 minutos y entonces se centrifuga. Se mide la radiactividad del sobrenadante mediante contador de centelleo líquido. Se calcula la pregnenolona en la muestra a partir de la curva patrón.

35 Efecto del compuesto de la presente invención sobre el aumento del contenido de pregnenolona en el cerebro mediante carga con agente estresante:

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

Se cargan ratas Wistar macho con agente estresante psicológico (Brain Res., 641, 21-28, 1994). Se almacena agua hasta aproximadamente 10 cm de profundidad en un recipiente en el que se coloca la plataforma en el centro. Se cargan las ratas en el grupo no tratado sin administración y agente estresante. Por el contrario, a las ratas en el grupo cargado con agente estresante se les administra por vía oral el vehículo o los compuestos y 30 minutos más tarde se coloca a las ratas sobre la plataforma para cargarles con agente estresante. Una hora después de empezar a cargar, se irradian 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 extirpan los hipocampos bilaterales y se pesan. A los hipocampos se les añade sustancia patrón interno (20 ng de D_4 -pregnenolona), agua (1 ml) y dietil éter/n-hexano (9:1, 3 ml) y se agitan. Se tritura la mezcla mediante ondas de ultrasonidos, se vuelve a agitar, se centrifuga a 3000 rpm durante minutos y se transfiere la fase orgánica a un nuevo tubo con pipeta Pasteur. Se extrae la fase acuosa con dietil éter/n-hexano (9:1, 3 ml) otra vez y se mezcla la fase orgánica con el extracto descrito anteriormente. Después de presión reducida hasta sequedad, se disuelve el residuo con 150 μl de agua/acetónitrilo (1:9) otra vez 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,

Columna: Inertsil ODS-3, 3 μm , 2,1 ψ x 100 mm,

Temperatura: temperatura ambiente,

Fase móvil: $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4/\text{MeCN}$ (10:90) 5 mmol/l,

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

Volumen de inyección: 40 µl,

ME (Microespectrometría): Quattro II (Micromass),

Modo de ionización: Ionización química a presión atmosférica (APCI),

positivo; Corona: 3,4 kV,

5 Gas envolvente: N₂ (50 l/h),

Temperatura de la fuente: 180 grados centígrados,

Temperatura de la sonda: 550 grados centígrados,

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

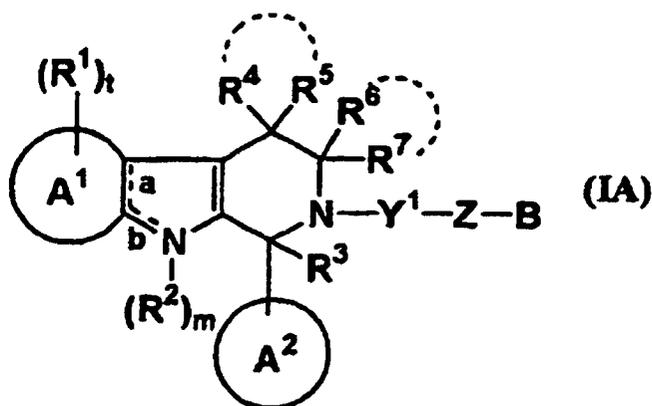
D₄-pregnenolona: m/z 321,2 (cono: 10 V).

10 [Procedimientos para la preparación de compuesto de la presente invención]

El compuesto 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". Además, 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) descrita anteriormente.

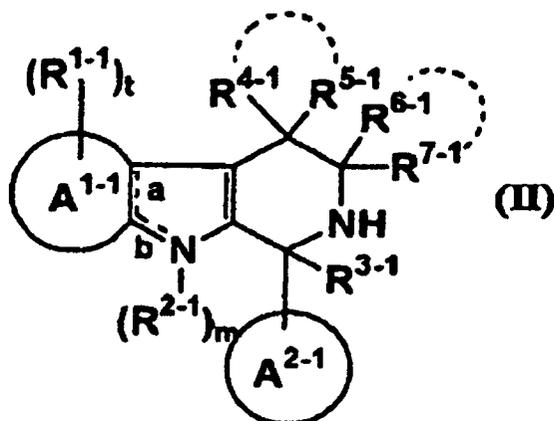
15

a) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), el compuesto en el que X es un enlace, Y es -C(=O)-, -C(=O)NR⁸-, -SO²-, -C(=O)O-, -SO²NR⁸-, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IA)



20 (en la que Y¹ es -C(=O)-, -C(=O)NR⁸-, -SO²-, -C(=O)O- o SO²NR⁸-, los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

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



(en la que el anillo A^{1-1} , el anillo A^{2-1} , R^{1-1} , R^{2-1} , R^{3-1} , R^{4-1} , R^{5-1} , R^{6-1} o R^{7-1} tiene el mismo significado que el del anillo A^1 , el anillo A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 o R^7 , respectivamente. Pero carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto incluido en el grupo representado por el anillo A^{1-1} , el anillo A^{2-1} , R^{1-1} , R^{2-1} , R^{3-1} , R^{4-1} , R^{5-1} , R^{6-1} o R^{7-1} está protegido, si es necesario), con el compuesto representado por la fórmula (III)



5

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

10 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 piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de desde -20 grados centígrados hasta
15 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 bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio, etc.) a una temperatura de desde 0 grados centígrados hasta temperatura de reflujo.

20 Se conoce la reacción de desprotección de un grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, e incluye

(1) hidrólisis alcalina,

(2) reacción de desprotección en condiciones ácidas,

(3) reacción de desprotección mediante hidrogenólisis,

(4) reacción de desprotección de un grupo sililo,

25 (5) reacción de desprotección usando metales,

(6) reacción de desprotección usando complejos metálicos y similares.

Estos métodos se describen concretamente tal como sigue.

(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.

(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.

(3) La reacción de desprotección mediante hidrogenólisis 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 metil etil cetona, etc.), nitrilos (por ejemplo, actetonitrilo, 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.) bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal o con presurización, o en presencia de formiato de amonio a una
45 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.

(5) La reacción de desprotección usando metales se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, disolución de tampón pH 4,2-7,2, o una mezcla de una disolución del mismo y un disolvente orgánico de tetrahidrofurano, etc.) en presencia de polvo de zinc, si es necesario sonicando, a una temperatura de 0 a 40°C.

(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 de atrapamiento (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etil-hexanoico, etc.) y/o sales de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.), en presencia o 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 una temperatura de 0 a 40°C.

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

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

El grupo de protección para hidroxilo incluye, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirano (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.

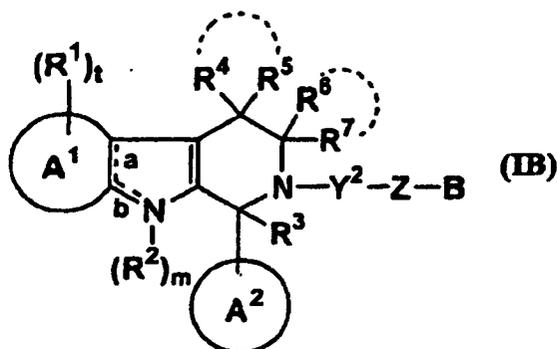
El grupo de protección de amino incluye benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

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

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

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

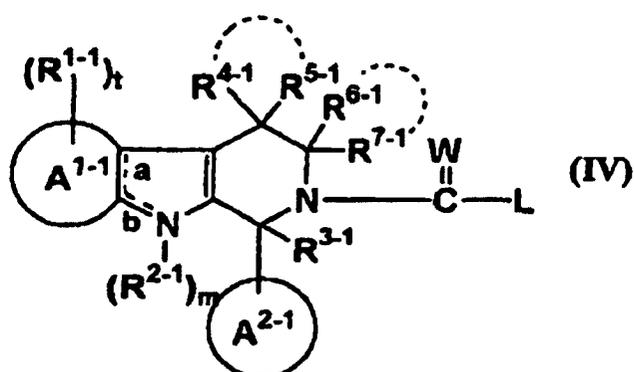
b) En el compuesto representado por la fórmula (I), el compuesto en el que X es un enlace, Y es $-C(=O)NR^{\beta}$, $-C(=S)NR^{\beta}$, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IB):



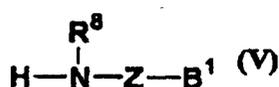
30

(en la que Y^2 es $-C(=O)NR^{\beta}$ o $-C(=S)NR^{\beta}$, los otros símbolos tienen los mismos significados 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):



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



- 5 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados 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 (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, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de desde 0 grados centígrados hasta temperatura de reflujo.

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 bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio, etc.) a una temperatura de desde 0 grados centígrados hasta temperatura de reflujo.

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

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):



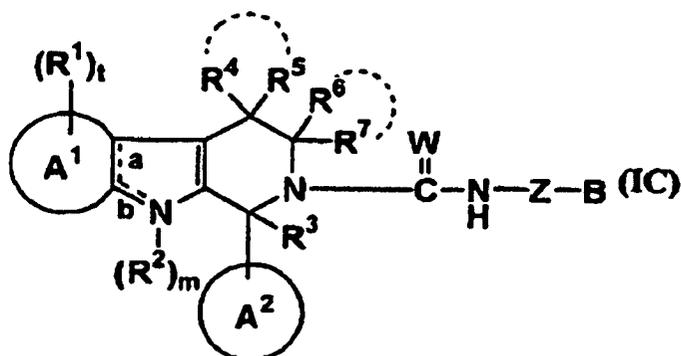
20 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II), 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, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de desde -20 grados centígrados hasta temperatura de reflujo.

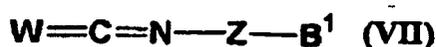
Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras en presencia de gases inertes.

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

35 c) En el compuesto representado por la fórmula (I), el compuesto en el que X es un enlace, Y es -C(=O)NH-, -C(=S)NH-, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IC):



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (VII)



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

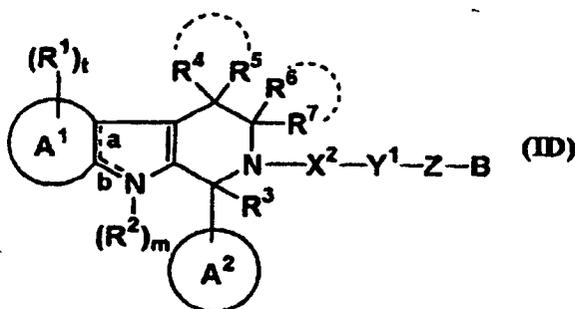
La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (VII) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (VII) en un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno,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

- 10

Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras en presencia de gases inertes.

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

- 15 d) 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 alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquilenilo C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquinileno C2-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, Y es $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^8-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-SO_2NR^8-$, es decir, el compuesto representado por la fórmula (ID):



- 20 (en la que X^2 es alquileo C1-3 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, alquilenilo 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 descritos anteriormente) puede prepararse mediante el siguiente procedimiento.

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



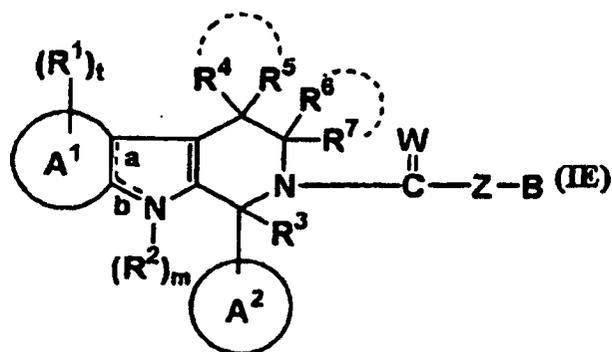
- 25 (en la que L^1 es un átomo de halógeno, los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente), si es necesario, seguido por someter a una reacción de desprotección de grupo de protección.

- 30 La reacción con el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (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, etil metil cetona, acetonitrilo,

dimetilsulfóxido, N,N-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 ausencia de un catalizador (por ejemplo yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio, etc.) a una temperatura de desde 0 grados centígrados hasta temperatura de reflujo.

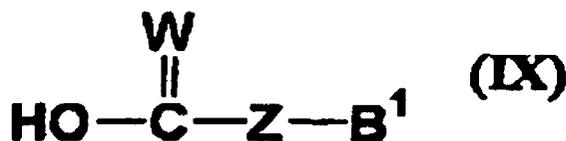
5 La reacción de desprotección del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método descrito anteriormente.

e) En el compuesto representado por la fórmula (I), el compuesto en el que X es un enlace, Y es -C(=O)-, o -C(=S)-, es decir, el compuesto representado por la fórmula (IE):



10 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente) puede prepararse mediante el siguiente procedimiento.

El compuesto representado por la fórmula (IE) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (IX):



15 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados 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 (XI) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el método (1) usando haluro de ácido, (2) usando anhídrido de ácido mixto, (3) usando un agente de condensación, etc.

Estos métodos se explican de manera concreta tal como sigue.

20 (1) El método que usa 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 haluro de ácido (por ejemplo cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) a una temperatura de desde -20 grados centígrados hasta temperatura de reflujo, y haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido con el compuesto representado por la fórmula (II) en un disolvente orgánico
 25 (por ejemplo cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) en presencia de una base (por ejemplo piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropilaminilina, etc.) a una temperatura de desde 0 hasta 40 grados centígrados. 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 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 bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio, etc.) a una temperatura de desde 0 hasta 40 grados centígrados.

35 (2) El método que usa 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 de 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, diisopropilaminilina, etc.) a una temperatura de desde 0 hasta 40 grados centígrados, 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, tetrahidrofurano, etc.) a una temperatura de desde 0 hasta 40 grados centígrados.

- 5 (3) El método que usa 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, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia de disolvente, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo piridina, trietilamina, dimetilalanilina, dimetilaminopiridina, etc.) usando el agente de condensación (por ejemplo 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPA), etc.), usando o no usando 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) a una temperatura de desde 0 hasta 40 grados centígrados.

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

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

- 15 Los compuestos representados por la fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) 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, los procedimientos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición", "Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999".

- 20 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, tal como entenderán los expertos en la técnica, la reacción con calentamiento puede efectuarse usando baño de agua, baño de aceite, baño de arena o microondas.

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

- 25 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse de manera habitual, por ejemplo, mediante destilación a presión normal o a presión reducida, o mediante 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 eliminadora o mediante lavado o recristalización, etc. La purificación puede efectuarse en cada reacción o tras algunas reacciones

- 30 [Toxicidad]

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

[Aplicación de preparaciones farmacéuticas]

- 35 El compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo (a continuación en el presente documento, se abrevia como el compuesto de la presente invención) es útil para un agente preventivo y/o terapéutico para las enfermedades provocadas por estrés descritas anteriormente en mamíferos (por ejemplo ser humano, animal no humano (por ejemplo mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.) etc.). El compuesto de la presente invención es útil para un agente preventivo y/o terapéutico, particularmente, para enfermedad del sistema digestivo provocada por estrés (síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc.).

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

- 45 Los compuestos de 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 caso de que estas preparaciones farmacéuticas se administren en preparaciones separadas, pueden administrarse simultáneamente o en momentos diferentes. En el último caso, los compuestos de la presente invención pueden administrarse antes de las otras preparaciones farmacéuticas. Alternativamente, las otras preparaciones farmacéuticas pueden administrarse antes de los compuestos de la presente invención. El método para la administración de estas preparaciones farmacéuticas puede ser igual o diferente.

Las otras preparaciones farmacéuticas pueden ser compuestos de bajo peso molecular. Además, pueden ser proteínas macromoleculares, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN y genes), compuestos antisentido, señuelos, anticuerpos o vacunas, etc. La dosis de las otras preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse en

consecuencia como dosis clínica convencional. Adicionalmente la razón de composición de los compuestos de la presente invención y las otras preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse en consecuencia según la edad y el peso corporal del sujeto al que se le va a administrar, el método de administración, el tiempo de administración, la enfermedad objetivo, el síntoma, la combinación, etc. Por ejemplo, las otras preparaciones farmacéuticas pueden usarse a desde 0,01 hasta 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de los compuestos de la presente invención. Las otras preparaciones farmacéuticas pueden administrarse a una razón apropiada combinando uno o más seleccionados de manera arbitraria de los siguientes grupos homogéneos o grupos heterogéneos. Las otras preparaciones farmacéuticas no sólo incluyen las que ya se han encontrado sino también las que se encontrarán a partir de ahora basándose en el mecanismo descrito anteriormente.

Las otras preparaciones farmacéuticas que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos ansiolíticos (por ejemplo fármacos benzodiazepínicos, fármacos tienodiazepínicos, fármacos no benzodiazepínicos, fármacos serotoninérgicos, antagonistas de CRF, antagonistas de taquicicina NK₁, etc.), antidepresivos (por ejemplo antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, fármacos liberadores de monoamina, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de monoamina (IRSS, IRNS), antagonistas de CRF, antagonistas de taquicicina NK₁, antagonistas de neurotensina, etc.), fármacos antiparkinsonianos (por ejemplo fármacos anticolinérgicos, agonistas de dopamina, inhibidores de la monoaminoxidasa, etc.), fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia (por ejemplo antagonistas de dopamina, etc.), fármacos antiépilépticos (por ejemplo serie del ácido barbitúrico, serie de la hidantoína, etc.), fármacos antivértigo, fármacos para el tratamiento del asma (por ejemplo broncodilatores, agonistas de receptores α , agonistas de receptores β_2 , serie de la xantina, esteroides inhalados, fármacos anticolinérgicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, etc.), fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica (por ejemplo inhibidores del factor agresor, fármacos antipépticos, antiácidos, antagonistas de receptores de histamina-H₂, fármacos antigastrina, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de receptores muscarínicos, fármacos anticolinérgicos, potenciadores de factores defensivos, derivados de prostaglandinas, etc.), reguladores de la función del tracto gastrointestinal (por ejemplo remedios intestinales, antagonistas de CCK-A, antagonistas de neurotensina, agonistas opioides, agonistas de receptores muscarínicos, agonistas de 5-HT₄, antagonistas de 5-HT₃, etc.), fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal (por ejemplo remedios intestinales, antagonistas de CCK-A, antagonistas de neurotensina, agonistas opioides, agonistas de receptores muscarínicos, agonistas de 5-HT₄, antagonistas de 5-HT₃, etc.), antidiarreicos (por ejemplo fármacos antidiarreicos, estimuladores de receptores μ de opioides, etc.), purgantes (por ejemplo laxantes formadores de masa, laxantes salinos, laxantes estimulantes, resinas de afinidad poliacrílicas, etc.), fármacos antihipertensores (por ejemplo antagonistas de calcio, bloqueantes de receptores β , bloqueantes de receptores α_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 β , antagonistas de potasio, antagonistas de calcio, etc.), estimulantes cardiacos (por ejemplo inhibidores de la fosfodiesterasa, glicósidos cardiacos, agonistas de receptores β , etc.), remedios contra la disuria (por ejemplo remedios contra la micción frecuente, fármacos anticolinérgicos, agonistas (antagonistas) muscarínicos, antagonistas de taquicicina NK₁, antagonistas de NK₂, etc.), etc.

Las enfermedades sobre las que funciona el efecto preventivo y/o terapéutico con los fármacos de combinación descritos anteriormente no están especialmente limitadas. Las enfermedades pueden ser para las que se compensa y/o potencia el efecto preventivo y/o terapéutico de los compuestos de la presente invención.

Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre el síndrome de intestino irritable de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos ansiolíticos (por ejemplo fármacos benzodiazepínicos, fármacos tienodiazepínicos, fármacos no benzodiazepínicos, fármacos serotoninérgicos, antagonistas de CRF, etc.), antidepresivos (por ejemplo fármacos liberadores de monoamina, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de monoamina (IRSS, IRNS), antagonistas de CRF, antagonistas de neurotensina, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, etc.), fármacos anticolinérgicos, reguladores de la función del tracto gastrointestinal (por ejemplo remedios intestinales, antagonistas de CCK-A, antagonistas de neurotensina, agonistas opioides, agonistas de receptores muscarínicos, agonistas de 5-HT₄, antagonistas de 5-HT₃, etc.), fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal (por ejemplo remedios intestinales, antagonistas de CCK-A, antagonistas de neurotensina, agonistas opioides, agonistas de receptores muscarínicos, agonistas de 5-HT₄, antagonistas de 5-HT₃, etc.), antidiarreicos (por ejemplo fármacos antidiarreicos, estimuladores de receptores μ de opioides, etc.), purgantes (por ejemplo laxantes formadores de masa, laxantes salinos, laxantes estimulantes, resinas de afinidad poliacrílicas, etc.), fármacos para el tratamiento de la parálisis de la mucosa, moduladores del sistema nervioso autónomo, antagonistas de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de serotonina (por ejemplo antagonistas de 5-HT₃, antagonistas de 5-HT₄, etc.), darifenacina, polícarbófilo cálcico, etc.

Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la úlcera gástrica y la úlcera duodenal de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica (por ejemplo inhibidores del factor agresor, fármacos antipépticos, antiácidos, antagonistas de receptores de histamina-H₂, fármacos antigastrina, 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 para el tratamiento de la

parálisis de la mucosa gástrica, fármacos ansiolíticos (por ejemplo fármacos benzodiazepínicos, fármacos tienodiazepínicos, fármacos no benzodiazepínicos, fármacos serotoninérgicos, antagonistas de CRF, etc.), antagonistas de dopamina, etc.

5 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la colitis ulcerosa de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, mesalazina, salazosulfapiridina, fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica (por ejemplo inhibidores del factor agresor, fármacos antipépticos, antiácidos, antagonistas de receptores de histamina-H₂, fármacos antigastrina, 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-lipoxigenasa, fármacos
10 antioxidantes, antagonistas de LTB₄, 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 sobre la discinesia del tracto biliar de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, ceruleínas, fármacos antiespasmódicos, inhibidores de COMT (catecol-O-metiltransferasa), agonistas colinérgicos, fármacos anticolinérgicos, fármacos ansiolíticos, colagogos, antidepresivos, antagonistas de CCK-A, etc.

Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la aerofagia de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, remedios intestinales, fármacos ansiolíticos, moduladores del sistema nervioso autónomo, formulaciones de fibra, enzimas digestivas, fármacos que absorben el gas, fármacos procinéticos del tracto intestinal, etc.

20 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la hepatitis crónica de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, formulaciones de hidrolizado hepático, polifenosfatidilcolina, formulaciones de glicirricina, protoporfirina sódica, ácido ursodesoxicólico, esteroides, fármacos anticolinérgicos, antiácidos, propagermanio, inhibidores de la peroxidasa lipídica, etc.

25 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la pancreatitis crónica de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteasa, inhibidores del ácido gástrico, fármacos antiespasmódicos (por ejemplo inhibidores de COMT, fármacos antiserotoninérgicos, etc.), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos centrales, sedantes, enzimas digestivas, antiácidos, inhibidores de receptores de histamina H₂, antidepresivos, anestésicos locales de la mucosa gástrica, reguladores de la función del tracto gastrointestinal (antagonistas de CCK-A), etc.

30 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre el espasmo esofágico de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos procinéticos esofágicos, antidepresivos, moduladores del sistema nervioso autónomo, etc.

35 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la atonía gástrica de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal, enzimas digestivas, tranquilizantes, etc.

40 Las otras preparaciones farmacéuticas para compensar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico sobre la dispepsia funcional de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, antiácidos, inhibidores de receptores de histamina H₂, 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 dopamina, etc.

Los fármacos ansiolíticos incluyen, por ejemplo, diazepam, oxazolam, flunitrazepam, alprazolam, etizolam, flutazolam, lorazepam, loflazepato de etilo, tofisopam, clotiazepam, γ -orizanól, etc.

45 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.

Los fármacos antiparkinsonianos incluyen, por ejemplo, levodopa, amantadina, selegilina, bromocriptina, pramipexol, fármacos anticolinérgicos, etc.

50 Los fármacos anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, trihexifenidil, 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, β -histina, etc.

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

Los esteroides inhalados incluyen, por ejemplo, beclometasona, prednisolona, etc.

5 Los fármacos anti pépticos 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 antagonistas de receptores de histamina H₂ incluyen, por ejemplo, famotidina, ranitidina, cimetidina, roxatidina, etc.

10 Los fármacos anti gastrina 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, gefamato, teprenono, sucralfato, aldioxa, cetraxato hidrocioruro, ornoprostil, etc.

15 Los derivados de prostaglandina incluyen, por ejemplo, ornoprostil, misoprostol, etc.

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

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

20 Los anti diarreicos incluyen, por ejemplo, loperamida, etc.

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

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

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

25 Los fármacos anti hipertensores incluyen, por ejemplo, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, atenolol, alotinol, carteolol, propranolol, metoprolol, prazosina, captopril, enalapril, candesartán cilexetil, losartán de potasio, etc.

Los fármacos anti arrítmicos incluyen, por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propranolol, amiodarona, verapamilo, etc.

Los estimulantes cardiacos incluyen, por ejemplo, digitoxina, digoxina, dopamina, dobutamina, aminofilina, mimolina, etc.

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

Los anestésicos locales incluyen, por ejemplo, lidocaína, oxetazaina, procaína hidrocioruro, dibucaína hidrocioruro, cocaína hidrocioruro, tetracaína hidrocioruro, etc.

Los fármacos inmunosupresores incluyen, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, azatiopurina, FTY720, etc.

Los moduladores del sistema nervioso autónomo incluyen, por ejemplo, γ -orizanol, etc.

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

Los antagonistas de taquicinina NK₁ incluyen, por ejemplo, aprepitant, TAK-637, Z-501, etc.

Los antagonistas de serotonina incluyen, por ejemplo, YM060, tegaserod, alosetrón, etc.

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

La dosis de los compuestos de la presente invención depende de la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico, el método de administración, el tiempo de tratamiento, etc. Sin embargo, en la práctica estos compuestos se administran por vía oral una vez o varias veces al día cada vez en una cantidad de desde 100 μ g

hasta 1000 mg por adulto, por vía parenteral una vez o varias veces al día cada vez en una cantidad de desde 50 µg hasta 500 mg por adulto o se administran de manera continua en vena durante de 1 hora a 24 horas al día.

5 No es necesario mencionar que la dosis de estos compuestos puede ser menor que la dosis descrita anteriormente o puede ser necesario superar el intervalo descrito anteriormente debido a que la dosis varía en diversas condiciones tal como se describió anteriormente.

Cuando se administran los compuestos de la presente invención, o los compuestos de la presente invención 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, colirio o inhalante para la administración parenteral o similares.

10 Los ejemplos del agente sólido para la administración oral incluyen comprimido, píldora, cápsula, polvo y grageas. Los ejemplos de la cápsula incluyen cápsula dura y cápsula blanda.

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

20 Los ejemplos del agente líquido para la administración oral incluyen disolución acuosa, suspensión, emulsión, jarabe y elixir 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, etc.). Además, un agente líquido de este tipo puede comprender un agente humectante, un agente de suspensión, un emulsionante, un agente edulcorante, un aromatizante, una fragancia, un conservante, un tampón, etc.

El agente para la administración parenteral puede estar, por ejemplo, en forma de pomada, gel, crema, compresa húmeda, pasta, linimento, nebulización, inhalante, pulverización, aerosol, colirio, colutorio o similares. Cada uno de estos agentes contiene, uno o más materiales activos y se preparan mediante cualquier método conocido o formulación comúnmente usada.

30 La pomada se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se trituran o disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar una pomada de este tipo. La base de pomada se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. En más detalle pueden usarse ácidos alifáticos superiores o ésteres de ácidos alifáticos superiores (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido adípico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico, etc.), ceras (por ejemplo, cera de abejas, aceite de ballena, cerasina, etc.), agentes tensioactivos (por ejemplo, éster de ácido fosfórico de alquil éter de polioxietileno, etc.), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano, etc.), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina filante, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, etc.), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina), aceites animales (aceite de visón, aceite vitelino, escualano, escualeno), agua, aceleradores de la absorción y agentes que previenen frente a erupciones, individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base puede comprender adicionalmente un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un perfume, etc.

45 El gel se prepara mediante cualquier formulación conocida y comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para 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, etc.), agentes gelificantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, etc.), agentes neutralizantes (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina, etc.), agentes tensioactivos (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol, etc.), gomas, agua, aceleradores de la absorción y agentes que previenen frente a erupciones, individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de gel puede comprender adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, etc.

55 La crema se prepara mediante cualquier formulación conocida y comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar una crema de este tipo. La base de crema se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo se usan ésteres de ácido alifático superior, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polivalentes (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), alcoholes superiores (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol, etc.), emulsionantes (por ejemplo, alquil éteres de polioxietileno, ésteres de ácido alifático, etc.), agua, aceleradores de la absorción y agentes que previenen frente a erupciones, individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de crema puede comprender adicionalmente un

conservante, un antioxidante, un perfume, etc.

5 La compresa húmeda se prepara mediante cualquier formulación conocida y comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos 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 arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa, etc.), agentes humectantes (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol, etc.), cargas (por ejemplo, caolín, óxido de zinc, talco, calcio, magnesio, etc.), agua, adyuvantes de disolución, agentes de adhesividad y agentes que previenen frente a erupciones, individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de compresa húmeda puede comprender
10 adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, etc.

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

20 El linimento se prepara mediante cualquier formulación conocida y comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven, suspenden o emulsionan uno o más materiales activos en agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol, etc.), ácido alifático superior, glicerina, jabón, emulsionante, agente de suspensión, etc., 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, etc.

25 Cada uno de la nebulización, el inhalante, la pulverización y el aerosol pueden comprender un diluyente comúnmente usado, adicionalmente, un estabilizante tal como hidrogenosulfito de sodio y un tampón que puede proporcionar isotonicidad tal como un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico, etc.). Para el procedimiento para la preparación de pulverización, puede hacerse referencia a las patentes estadounidenses 2.868.691 y 3.095.355.

30 La inyección para la administración parenteral consiste en una 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, aceite vegetal, alcohol tal como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, etc., individualmente o en combinación de los mismos. La inyección puede comprender adicionalmente un estabilizante, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polysolvate 80 (nombre comercial), etc.), un agente de suspensión, un emulsionante, un agente calmante, un tampón, un conservante, etc. La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante
35 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 para inyección aséptica u otros disolventes antes de su uso.

40 El colirio para la administración parenteral consiste en colirio, colirio en suspensión, colirio en emulsión, colirio para disolverse antes de su uso y pomada, etc.

45 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, otro disolvente acuoso o disolvente no acuoso para inyección (por ejemplo aceite vegetal, etc.), etc., individualmente o en combinación de los mismos. El colirio puede comprender, si es necesario, materiales apropiadamente seleccionados de agentes de tonicidad (por ejemplo cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), agentes tampón (por ejemplo fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), surfactantes (por ejemplo Polysorbate 80 (nombre comercial), estearato de polioxilo 40, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado, etc.), estabilizante (por ejemplo citrato de sodio, edentato de sodio, etc.), agentes antisépticos (por ejemplo cloruro de benzalconio, parabeno, etc.). 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
50 previamente puede hacerse aséptico o disolverse en agua destilada para inyección aséptica 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 en uso.

55 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, etc.), colorantes, agentes tamponantes (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina concentrada,

etc.), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo, etc.), aceleradores de la absorción, etc. según sean necesarios.

5 El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales apropiadamente seleccionados de deslizantes (por ejemplo, ácido esteárico y sal del mismo, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina, etc.), vehículos (por ejemplo, lactosa, celulosa, etc.), colorantes, conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), aceleradores de la absorción, etc., si es necesario.

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

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

[Efecto de la invención]

15 El compuesto representado por la fórmula (I) tiene una afinidad por MBR y acción antiestrés adicional. En el compuesto representado por la fórmula (I), dado que el compuesto cuyo el anillo A² tiene dos sustituyentes, es decir, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-B-1-2) tiene una gran afinidad por MBR, muestra una gran acción antiestrés y absorción oral superior, es útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades provocadas por estrés, especialmente, enfermedades del sistema digestivo provocadas por estrés.

[Breve descripción del dibujo]

20 La figura 1 es una gráfica que muestra una acción supresora del dolor abdominal del compuesto de la presente invención en modelo cargado con RCS.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

25 La presente invención se explica a continuación en detalle basándose en ejemplos, sin embargo, la presente invención no se limita a éstos. Los disolventes entre paréntesis en la sección de separaciones cromatográficas y la sección de CCF muestran los disolventes de revelado o elución y las razones de los disolventes usados se indican en volumen. Los disolventes entre paréntesis indicados en la sección de RMN muestran los disolventes usados en la determinación.

30 Todos los compuestos descritos en la memoria descriptiva se nombran usando ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry Development Inc.) o ACD/Name batch (marca registrada, Advanced Chemistry Development Inc.) que es el programa informático para nombrar según las reglas de la IUPAC o según la nomenclatura de química orgánica de la IUPAC.

Los ejemplos descritos a continuación y abarcados por la fórmula (I-B-1-1) de la reivindicación 1 representan realizaciones de la invención, los demás son sólo ejemplos de referencia.

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

35 Se disolvió 1H-indol-3-ilacetónitrilo (18,7 g) en tetrahidrofurano (240 ml) y, tras enfriar hasta -30°C, se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (disolución en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno 2,0 M, 240 ml), seguido por agitación a -5°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -30°C y se añadió gota a gota 1-bromo-2-cloroetano (11,0 ml), seguido por agitación durante 2 horas mientras se calentaba hasta 0°C. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/ácido clorhídrico (2 N, 360 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener un compuesto y se recristalizó el compuesto en (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (8,67 g).

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

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,30 - 1,43 (m, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 2 H), 7,11 (d, J=2,74 Hz, 1 H), 7,16 - 7,32 (m, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 1 H), 7,72 - 7,90 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

Ejemplo 2: [1-(1H-indol-3-il)ciclopropil]metilamina

50 A una suspensión en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) de hidruro de litio y aluminio (1,07 g), se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) de un compuesto (1,71 g) preparado según el ejemplo 1 a 80°C, seguido por agitación a 80°C hasta que desaparecieron los materiales. Se enfrió al aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron secuencialmente agua (1 ml), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (1 ml) y agua (3 ml) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de

reacción con Celite (nombre comercial) y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (2,0 g). Se usó el compuesto para la siguiente reacción sin purificarse.

CCF: Rf 0,51 (diclorometano:metanol:agua amoniacal al 28% = 9:1:0,1);

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,70 - 0,78 (m, 2 H), 0,79 - 0,88 (m, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 7,07 (d, $J=2,38$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H).

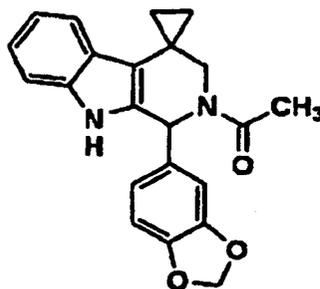
Ejemplo 3: 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

10 A una disolución en ácido acético (2 ml) del compuesto (220 mg) preparado en el ejemplo 2, se le añadió 1,3-benzodioxol-5-carboaldehído (186 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación a de 70 a 100°C hasta que desaparecieron los materiales. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la disolución sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (308 mg).

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

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,70 - 0,80 (m, 1 H), 0,81 - 0,91 (m, 1 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,54 - 1,70 (m, 1 H), 2,78 (d, $J=13,17$ Hz, 1 H), 3,19 (d, $J=13,17$ Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 6,75 - 6,87 (m, 3 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H), 7,34 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H).

Ejemplo 4: 2-acetil-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

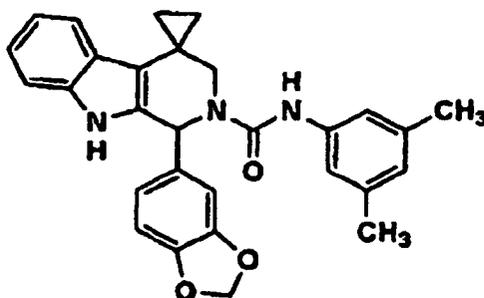


20 A una disolución en piridina (1 ml) del compuesto (103 mg) preparado en el ejemplo 3, se le añadió anhídrido acético (98 μl), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se lavó el residuo con terc-butil metil éter y entonces se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (83 mg).

CCF: Rf 0,10 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

30 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,73 - 0,86 (m, 1 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 3,23 (d, $J = 14,64$ Hz, 1 H), 3,58 (d, $J = 14,64$ Hz, 1 H), 5,98 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H), 5,99 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,05, 1,65$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,86 (d, $J = 7,87, 1$ H), 6,91 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,23 (d, $J = 7,87, 1$ H), 7,28 (d, $J = 8,05$ Hz, 1 H), 11,03 (s, 1 H).

Ejemplo 5: 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2-(3H)-carboxamida



A una disolución en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) del compuesto (92 mg) preparado en el ejemplo 3, se le añadió 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno (45 μ l), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. Se añadió hexano a la mezcla de reacción y se recogió el precipitado mediante filtración. Se disolvió el producto resultante obtenido por filtración en metanol y entonces se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (100 mg).

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,66 - 0,82 (m, 1 H), 0,97 - 1,23 (m, 2 H), 1,50 - 1,71 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 3,44 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 0,91 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 0,91 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,65 (dd, J = 8,14, 1,56 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 1,46 Hz, 1 H), 6,84 - 6,96 (m, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 11,04 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (1) a ejemplo 6 (21)

Usando 1H-indol-3-ilacetnitrilo o alternativamente un derivado de nitrilo correspondiente del mismo, un derivado de aldehído correspondiente en lugar de 1,3-benzodioxol-5-carboaldehído, y anhídrido acético o alternativamente un haluro de ácido correspondiente, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 1 \rightarrow ejemplo 2 \rightarrow ejemplo 3 \rightarrow ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 6 (1): 2-acetil-1-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,79 - 0,93 (m, 1 H), 0,97 - 1,17 (m, 2 H), 1,60 - 1,72 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 3,38 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 7,07 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 1 H), 10,88 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (2): 2-acetil-1-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,74 - 0,89 (m, 1 H), 1,06 - 1,17 (m, 2 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,57 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,86 - 6,99 (m, 3 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 11,10 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (3): 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,75 - 0,88 (m, 1 H), 1,03 - 1,21 (m, 2 H), 1,49 - 1,69 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 3,25 - 3,37 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 6,86 - 7,09 (m, 4 H), 7,11 (s, 1 H), 7,19 - 7,46 (m, 3 H), 10,96 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (4): 2-acetil-1-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,72 - 0,92 (m, 1 H), 1,02 - 1,21 (m, 2 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 3,25 - 3,39 (m, 1 H), 3,65 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 6,74 - 6,84 (m, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 10,97 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (5): 2-acetil-1-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,76 - 0,95 (m, 1 H), 0,98 - 1,20 (m, 2 H), 1,55 - 1,68 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 3,24 - 3,41 (m, 1 H), 3,66 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 6,62 - 6,74 (m, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,17 - 7,48 (m, 4 H), 10,96 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (6): 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,75 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,75 - 0,88 (m, 1 H), 1,04 - 1,18 (m, 2 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 3,55 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 6,99 - 7,11 (m, 2 H), 7,14 - 7,28 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 1 H), 11,07 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (7): 2-acetil-6-cloro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,75-0,90 (m, 1 H), 1,04 - 1,19 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,23 - 3,41 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 1 H), 11,33 (s, 1 H).

5 Ejemplo 6 (8): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,71 - 0,86 (m, 1 H), 1,00 - 1,22 (m, 2 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,22- 3,35 (m, 1 H), 3,53 (d, J = 13,91 Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 6,67 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,60, 2,20 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,10 - 7,24 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 10,92 (s, 1 H).

10 Ejemplo 6 (9): 1-(3-fluorofenil)-2-isobutilil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,66 (hexano:acetato de etilo = 2: 1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,76 - 0,90 (m, 1 H), 0,94 - 1,19 (m, 8 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 2,92 - 3,05 (m, 1 H), 3,42 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 3,52 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 6,88 - 6,99 (m, 3 H), 6,99 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 1 H), 11,10 (s, 1 H).

15 Ejemplo 6 (10): 2-(ciclopropilcarbonil)-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 0,90 (m, 5 H), 1,02 - 1,19 (m, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 1 H), 2,04 - 2,17 (m, 1 H), 3,57 (d, J = 14,63 Hz, 1 H), 3,69 (d, J = 14,63 Hz, 1 H), 6,87 - 6,99 (m, 3 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 11,09 (s, 1 H).

20 Ejemplo 6 (11): 2-benzoil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,41 - 0,59 (m, 1 H), 0,57 - 0,75 (m, 1 H), 1,03 - 1,30 (m, 1 H), 1,40 - 1,64 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 13,72 Hz, 1 H), 3,60 (d, J = 13,72 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 7,50 Hz, 1 H), 6,99 - 7,29 (m, 6 H), 7,29 - 7,56 (m, 7 H), 11,18 (s, 1 H).

25 Ejemplo 6 (12): 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

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

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,74 - 0,92 (m, 2 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,56 - 1,67 (m, 1 H), 2,87 (s, 6 H), 3,07 (d, J = 13,72 Hz, 1 H), 3,44 (d, J = 13,72 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,90 - 7,06 (m, 3 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 3 H), 7,86 (s, 1 H).

30 Ejemplo 6 (13): 1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxilato de metilo

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 1,00 (m, 2 H), 1,00 - 1,14 (m, 1 H), 1,49 - 1,69 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 3 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 1 H), 11,04 (s, 1 H).

35 Ejemplo 6 (14): 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,70 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,73 - 0,89 (m, 1 H), 1,01 - 1,16 (m, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 1 H), 1,90 - 2,04 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,69 - 2,91 (m, 4 H), 3,22 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, 1 H), 6,95 - 7,09 (m, 3 H), 7,18 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 11,01 (s, 1 H).

40 Ejemplo 6 (15): 2-acetil-6-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 - 0,90 (m, 1 H), 1,03 - 1,28 (m, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,22 - 3,34 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 6,83 - 6,94 (m, 2 H), 6,94 - 7,08 (m, 3 H), 7,09 - 7,20 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,78, 4,57 Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 1 H), 11,20 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (16): 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,71 - 0,89 (m, 1 H), 1,02 - 1,25 (m, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 3,20 - 3,35 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 6,79 - 7,07 (m, 4 H), 7,10 (s, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 2 H), 11,07 (s, 1 H).5 Ejemplo 6 (17): 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,73 - 0,92 (m, 1 H), 1,01 - 1,30 (m, 2 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,85-6,95 (m, 1 H), 6,95 - 7,09 (m, 2 H), 7,13 - 7,24 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,87, 4,67 Hz, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 1 H), 11,18 (s, 1 H).10 Ejemplo 6 (18): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 0,91 (m, 1 H), 0,98 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,20 - 3,36 (m, 1 H), 3,52 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 6,57 (dd, J = 8,78, 2,20 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 10,06 Hz, 1 H), 7,01 - 7,24 (m, 3 H), 7,33 - 7,46 (m, 1 H), 10,88 (s, 1 H).15 Ejemplo 6 (19): 2-acetil-7-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 - 0,90 (m, 1 H), 1,00 - 1,20 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,19 - 3,39 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 6,73 - 6,84 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 7,02 - 7,20 (m, 3 H), 7,23 (dd, J = 8,97, 5,31 Hz, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 1 H), 11,20 (s, 1 H).20 Ejemplo 6 (20): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,63 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,56 - 0,70 (m, 1 H), 0,85 - 1,07 (m, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,19 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 6,48 (d, J = 7,50 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,05, 0,73 Hz, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,09 - 7,22 (m, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 1 H), 11,15 (s, 1 H).25 Ejemplo 6 (21): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 - 0,87 (m, 1 H), 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,52 - 1,68 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,29 (d, J = 14,65 Hz, 1 H), 3,55 (d, J = 14,65 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 10,34, 1,92 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,35-7,47 (m, 1 H), 11,09 (s, 1 H).

30

Ejemplo 7 (1) a ejemplo 7 (21)

Usando 1H-indol-3-ilacetonitrilo o alternativamente un derivado de nitrilo correspondiente del mismo y un derivado de aldehído correspondiente en lugar de 1,3-benzodioxol-5-carboaldehído, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 1 → ejemplo 2 → ejemplo 3 → ejemplo 5 para obtener el siguiente compuesto.

35 Ejemplo 7 (1): 1-(2,6-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 0,86 (m, 1 H), 0,91 - 1,12 (m, 2 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 2,18 (s, 6 H), 3,63 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,85 - 6,93 (m, 1 H), 6,96 - 7,15 (m, 6 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,34 - 7,51 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H).

40

Ejemplo 7 (2): 1-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 0,83 (m, 1 H), 0,98 - 1,23 (m, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 3,44 (d, J = 14,82

Hz, 1 H), 3,67 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,85 - 6,99 (m, 3 H), 7,00 - 7,15 (m, 3 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 11,13 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (3): 1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

5 CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,63 - 0,84 (m, 1 H), 0,91 - 1,15 (m, 2 H), 1,45 - 1,68 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H), 3,44 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 3,57 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,84 - 6,97 (m, 2 H), 6,97 - 7,12 (m, 5 H), 7,23 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 11,00 (s, 1 H).

10 Ejemplo 7 (4): 1-(2,3-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,59 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 0,83 (m, 1 H), 0,94 - 1,17 (m, 2 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H), 3,48 (d, J = 15,01 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 15,01 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,74 (t, J = 6,86 Hz, 1 H), 6,86 - 6,97 (m, 1 H), 6,98 - 7,20 (m, 5 H), 7,24 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 11,00 (s, 1 H).

15 Ejemplo 7 (5): 1-(2,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,70 - 0,84 (m, 1 H), 0,95 - 1,17 (m, 2 H), 1,53 - 1,66 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H), 3,49 (d, J = 15,01 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 15,01 Hz, 1 H), 6,53 - 6,64 (m, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,02 - 7,14 (m, 3 H), 7,18 - 7,40 (m, 4 H), 8,59 (s, 1 H), 11,01 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (6): 1-(3,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,69 - 0,83 (m, 1 H), 1,00 - 1,21 (m, 2 H), 1,53 - 1,65 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 3,41 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 3,63 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,00 - 7,14 (m, 4 H), 7,17 - 7,28 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 11,10 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (7): 6-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,69 - 0,88 (m, 1 H), 0,99 - 1,29 (m, 2 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 3,41 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,96 - 7,03 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 4 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (8): N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

35 CCF: Rf 0,24 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,67 - 0,78 (m, 1 H), 1,05 - 1,17 (m, 2 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H), 2,21 (s, 6 H), 3,40 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,62 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,69 - 6,77 (m, 2 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 4 H), 7,21 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,35 - 7,49 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H).

40 Ejemplo 7 (9): 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida

CCF: Rf 0,48 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 0,79 (m, 1 H), 1,00 - 1,16 (m, 2 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,91 - 2,05 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 2,75 - 2,86 (m, 4 H), 3,45 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 3,58 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,16 - 7,31 (m, 3 H), 8,41 (s, 1 H), 11,02 (s, 1 H).

45 Ejemplo 7 (10): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,65 - 0,87 (m, 1 H), 0,96 - 1,20 (m, 2 H), 1,50 - 1,68 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,50 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 6,66 (s, 1 H), 6,79 - 6,90 (m, 2 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 1 H), 7,31 - 7,48 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (11): 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,65 - 0,93 (m, 1 H), 0,98 - 1,27 (m, 2 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 3,25 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 3,55 (d, J = 14,45 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 6,66 (s, 1 H), 6,75 - 7,10 (m, 4 H), 7,18 - 7,31 (m, 1 H), 10,62 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (12): 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,75 - 0,89 (m, 1 H), 1,13 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 3,19 - 3,37 (m, 1 H), 3,59 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 6,71 - 6,83 (m, 1 H), 6,89 - 7,15 (m, 4 H), 7,17 - 7,35 (m, 2 H), 11,06 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (13): 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,75 - 0,90 (m, 1 H), 1,00 - 1,20 (m, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,22 - 3,38 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 6,72 - 6,87 (m, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 7,09 (dd, J = 10,06, 2,38 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 - 7,49 (m, 1 H), 11,17 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (14): 2-acetil-5-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,71 - 0,84 (m, 1 H), 0,84 - 0,96 (m, 1 H), 1,07 - 1,19 (m, 1 H), 1,34 - 1,46 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,25 - 3,36 (m, 1 H), 3,56 (dd, J = 14,73, 1,19 Hz, 1 H), 6,67 - 6,80 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,95 - 7,10 (m, 3 H), 7,11 - 7,23 (m, 2 H), 7,35 - 7,49 (m, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (15): 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 0,85 (m, 1 H), 0,86 - 0,98 (m, 1 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H), 1,32 - 1,45 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 6,67 - 6,79 (m, 1 H), 6,91 - 7,09 (m, 3 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,24 - 7,36 (m, 1 H), 11,38 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (16): 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,71 - 0,84 (m, 1 H), 0,84 - 0,97 (m, 1 H), 1,06 - 1,19 (m, 1 H), 1,34 - 1,48 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,22 - 3,36 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 6,67 - 6,80 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 1 H), 11,47 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (17): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,48 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,70 - 0,85 (m, 1 H), 1,00 - 1,16 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 3,20 - 3,36 (m, 1 H), 3,50 (d, J = 14,46 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 6,63 (dd, J = 6,68, 1,74 Hz, 1 H), 6,76 - 6,90 (m, 3 H), 6,93 (d, J = 10,06 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 1 H), 7,31-7,43 (m, 1 H), 11,14 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (18): 2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 0,86 (m, 1 H), 1,00 - 1,19 (m, 2 H), 1,48 - 1,62 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 3,17 - 3,37 (m, 1 H), 3,53 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 6,62 (dd, J = 6,95, 1,46 Hz, 1 H), 6,76 - 6,92 (m, 3 H), 6,93 - 7,04 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 1 H), 11,02 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (19): 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 0,85 (m, 1 H), 1,00 - 1,15 (m, 2 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,18 3,36 (m, 1 H), 3,50 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 6,63 (dd, J = 6,77, 1,83 Hz, 1 H), 6,78 - 6,91 (m, 3 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 7,31-7,46 (m, 1 H), 11,12 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (20): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

5 CCF: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 0,81 (m, 1 H), 1,01 - 1,19 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,17-3,37 (m, 1 H), 3,43 - 3,54 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,25 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 10,06 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 1 H), 7,31-7,44 (m, 1 H), 10,97 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (21): 2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

10 CCF: Rf 0,61 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 0,82 (m, 1 H), 0,99 - 1,17 (m, 2 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,25 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 3,48 (d, J = 15,00 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,25 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 7,33 - 7,46 (m, 1 H), 10,97 (s, 1 H).

Ejemplo 8: 3-metoxi-N-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil]benzamida

15 A una disolución mixta de [2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil]amina (580 mg) y ácido 3-metoxibenzoico (658 mg) en tetrahydrofurano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml), se le añadieron 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (588 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (826 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente agua helada y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces se extrajo con acetato de etilo.

20 Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:8) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (612 mg).

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

25 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,09 (t, J = 6,77 Hz, 2 H), 3,71 - 3,87 (m, 5 H), 6,20 (s, 1 H), 6,98 - 7,04 (m, 1 H), 7,09 (dd, J = 7,87, 4,76 Hz, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,97 (dd, J = 7,87, 1,46 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H).

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

30 A una suspensión en acetonitrilo anhidro (8,2 ml) del compuesto (605 mg) preparado en el ejemplo 8, se le añadió N,N-dietilanilina (3 µl), seguido por agitación a 85°C hasta que se disolvieron los materiales. Entonces se añadió oxiclورو de fósforo (1,57 g), seguido por agitación a de 75 a 85°C durante la noche. Se enfrió al aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y entonces se separaron por destilación el disolvente y el oxiclورو de fósforo en exceso. Al residuo, se le añadieron secuencialmente acetonitrilo, acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo.

35 Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 33:67) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (260 mg).

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

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,91 - 2,99 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 6,97 - 7,04 (m, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 3 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,94 (dd, J = 7,87, 1,10 Hz, 1 H), 10,84 (s, 1 H).

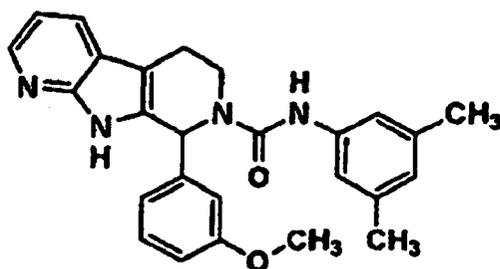
40 Ejemplo 10: 8-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

45 A una suspensión en metanol (5 ml) del compuesto (250 mg) preparado en el ejemplo 9, se le añadió borohidruro de sodio (102 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación hasta que desaparecieron los materiales. Se concentró la mezcla de reacción. Al residuo, se le añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por separación. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 → acetato de etilo:metanol = 8:2) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (210 mg).

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

50 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,69 - 2,83 (m, 1 H), 2,83 - 2,97 (m, 1 H), 3,09 - 3,22 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 5,19 (s, 1 H), 6,83 - 6,95 (m, 3 H), 6,99 (dd, J = 7,78, 4,76 Hz, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,78, 1,28 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 4,76, 1,28 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 11: N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

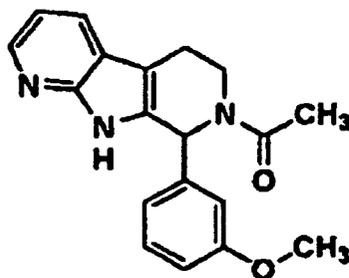


5 Bajo una atmósfera de argón, a una disolución en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) del compuesto (95 mg) preparado en el ejemplo 10, se le añadió 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno (40 μ l), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. Se concentró la mezcla de reacción y se lavó el residuo resultante con terc-butil metil éter y entonces se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (126 mg).

CCF: Rf 0,25 (cloruro de metileno:metanol = 19:1);

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 6 H), 2,66 - 2,98 (m, 2 H), 3,03 - 3,23 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,26 (dd, J = 14,18, 4,30 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,76 - 6,83 (m, 2 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,87, 4,76 Hz, 1 H), 7,11 (s, 2 H), 7,26 (t, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,78, 1,19 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,76, 1,65 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 11,52 (s, 1 H).

Ejemplo 12: 7-acetil-8-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina



15

A una disolución en piridina (3 ml) del compuesto (105 mg) preparado en el ejemplo 10, se le añadió anhídrido acético (39 μ l), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se lavó el residuo con terc-butil metil éter y entonces se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (126 mg).

20

CCF: Rf 0,20 (cloruro de metileno:metanol = 19:1);

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$): δ 2,21 (s, 3 H), 2,75 - 3,03 (m, 1 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,92 (dd, J = 14,27, 4,39 Hz, 1 H), 6,81 - 6,89 (m, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 7,78, 4,85 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,22 (t, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,87, 1,46 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 9,96 (s, 1 H).

30

Ejemplo 13 (1) a ejemplo 13 (10)

Usando un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 3-metoxibenzoico y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno o alternativamente un derivado de isocianato correspondiente, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 8 \rightarrow ejemplo 9 \rightarrow ejemplo 10 \rightarrow ejemplo 11 para obtener el siguiente compuesto.

30 Ejemplo 13 (1): N-(3,5-dimetilfenil)-8-(2-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,74 (acetato de etilo);

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,19 (s, 6 H), 2,67 - 2,94 (m, 2 H), 3,05 - 3,24 (m, 1 H), 4,25 (dd, J = 14,45, 4,57 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,78 - 6,90 (m, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,01 - 7,17 (m, 4 H), 7,18 - 7,31 (m, 1 H), 7,32 - 7,44 (m, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,78, 1,19 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,76, 1,65 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (2): 8-(3-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,55 (cloruro de metileno:metanol = 19:1);

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,73 - 3,00 (m, 2 H), 3,07 - 3,23 (m, 1 H), 4,24 (dd, J = 14,18, 3,93 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,98 - 7,11 (m, 3 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,58 - 7,77 (m, 2 H), 7,92 (dd, J = 7,78, 1,46 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (3): 8-(3-fluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

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

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,73 - 2,97 (m, 2 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,30 (dd, J = 14,27, 4,94 Hz, 1 H), 6,50 - 6,59 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,98 - 7,22 (m, 7 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,68, 1,65 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 4,76, 1,65 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (4): N-(3-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15 CCF: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,74 - 2,98 (m, 2 H), 3,08 - 3,22 (m, 1 H), 4,29 (dd, J = 14,27, 4,03 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,96 - 7,21 (m, 5 H), 7,27 (t, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 2 H), 7,67 (t, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,87, 1,46 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 11,56 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (5): 8-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,70 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 6 H), 2,62 - 2,98 (m, 2 H), 3,04 - 3,25 (m, 1 H), 4,13 - 4,34 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 0,73 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 0,73 Hz, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 6,63 (dd, J = 8,05, 1,65 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 1,65 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,78, 4,76 Hz, 1 H), 7,11 (s, 2 H), 7,88 (dd, J = 7,78, 1,65 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,76, 1,65 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 11,48 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (6): 8-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,79 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,21 (s, 6 H), 2,68 - 2,95 (m, 2 H), 3,09 3,24 (m, 1 H), 4,24 - 4,35 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,87 - 7,00 (m, 2 H), 7,06 (dd, J = 7,78, 4,76 Hz, 1 H), 7,11 (s, 2 H), 7,16 - 7,28 (m, 1 H), 7,91 (dd, J = 7,78, 1,46 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 11,57 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (7): 8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

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

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 6 H), 2,68 - 2,97 (m, 2 H), 3,08 - 3,23 (m, 1 H), 4,26 (dd, J = 14,36, 4,67 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 2 H), 7,11 (s, 2 H), 7,26 (d, J = 1,46 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,78, 1,55 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 4,67, 1,55 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 11,48 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (8): N-(adamantan-1-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

40 CCF: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 1,60 (s, 6 H), 1,95 (s, 6 H), 1,99 (s, 3 H), 2,59 - 2,86 (m, 2 H), 2,89 - 3,04 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,91, 4,03 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 7,00 - 7,07 (m, 2 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 1 H), 7,86 (dd, J = 7,68, 1,56 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,67, 1,56 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (9): 8-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 1,90 - 2,04 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 2,69 - 2,89 (m, 6 H), 3,06 - 3,21 (m, 1 H), 4,23 (dd, J =

13,81, 4,85 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,98 (dd, J = 7,87, 1,19 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,68, 4,76 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,11 (s, 2 H), 7,18 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 7,68, 1,56 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 4,76, 1,56 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 11,47 (s, 1 H).

Ejemplo 13 (10): 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

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 6 H), 2,69 - 2,96 (m, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 1 H), 4,28 (dd, J = 14,01, 4,30 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,99 - 7,20 (m, 6 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,51, 1,46 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 4,67, 1,56 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 14 (1) a ejemplo 14 (5)

Usando un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 3-metoxibenzoico, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 8 → ejemplo 9 → ejemplo 10 → ejemplo 12 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 14 (1): 7-acetil-8-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

CCF: Rf 0,64 (acetato de etilo);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3 H), 2,75 - 3,00 (m, 2 H), 3,29 (s, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 6,80 - 7,07 (m, 3 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 7,30 - 7,43 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 7,78, 1,65 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,76, 1,65 Hz, 1 H), 11,05 (s, 1 H).

Ejemplo 14 (2): 7-acetil-8-(1,8-benzodioxol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,13 (s, 3 H), 2,68 - 2,97 (m, 2 H), 3,10 - 3,26 (m, 1 H), 3,87 - 3,99 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 0,91 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 0,91 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 7,87, 1,37 Hz, 1 H), 6,71 - 6,77 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,87, 4,76 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 7,87, 1,10 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ejemplo 14 (3): 7-acetil-8-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3 H), 2,75 - 2,92 (m, 2 H), 3,14 - 3,30 (m, 1 H), 3,96 - 4,09 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,83 - 6,94 (m, 2 H), 7,06 (dd, J = 7,78, 4,67 Hz, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,78, 1,56 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 4,67, 1,56 Hz, 1 H), 11,52 (s, 1 H).

Ejemplo 14 (4): 7-acetil-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3 H), 2,73 - 2,97 (m, 2 H), 3,22 - 3,40 (m, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 1,46 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 7,78, 1,55 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 4,67, 1,55 Hz, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ejemplo 14 (5): 7-acetil-8-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,88 - 2,04 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,71 - 2,91 (m, 6 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,00 - 7,08 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 7,69, 1,46 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 11,44 (s, 1 H).

Ejemplo 15: N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1',8'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]-7'(6'H)-carboxamida

Usando 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilacetónitrilo en lugar de 1H-indol-3-ilacetónitrilo y ácido 3-fluorobenzoico en lugar de ácido 3-metoxibenzoico, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 1 → ejemplo 2 → ejemplo 8 → ejemplo 9 → ejemplo 10 → ejemplo 5 para obtener un compuesto que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,82 - 0,95 (m, 1 H), 1,05 - 1,16 (m, 1 H), 1,25 - 1,39 (m, 1 H), 1,48 - 1,71 (m, 1 H), 2,28 (s, 6 H),

3,11 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 3,82 (d, J = 14,64 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,92 - 7,08 (m, 4 H), 7,11 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H).

Ejemplo 16: 7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1',6',7',8'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]

- 5 Usando 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilacetónitrilo en lugar de 1H-indol-3-ilacetónitrilo y ácido 3-fluorobenzoico en lugar de ácido 3-metoxibenzoico, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 1 → ejemplo 2 → ejemplo 8 → ejemplo 9 → ejemplo 10 → ejemplo 4 para obtener un compuesto que tiene las siguientes propiedades.

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

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,79 - 0,92 (m, 1 H), 0,98 - 1,10 (m, 1 H), 1,18 - 1,31 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,08 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 6,91 - 7,05 (m, 2 H), 7,08 - 7,18 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 7,24 - 7,37 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 7,87, 1,28 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 4,94 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H).

Ejemplo 17: 1-(1-metil-1H-indol-3-il) ciclopropanocarbonitrilo

- 15 Se disolvió 1-(1H-indol-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (183 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 45 mg) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 5 minutos. A la disolución de reacción, se le añadió yoduro de metilo (0,07 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante una hora. A la disolución de reacción, se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sistema de purificación por separación en paralelo) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (196 mg).

- 20 CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,30 - 1,39 (m, 2 H), 1,57 - 1,70 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 6,98 (s, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,24 - 7,37 (m, 2 H), 7,74 - 7,85 (m, 1 H).

Ejemplo 18 (1) a ejemplo 18 (2)

- 25 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 11 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 1, 3-fluorobenzaldehído en lugar de 1,3-benzodioxol-5-carboaldehído, y anhídrido acético o alternativamente carbonato-cloruro de metilo, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 2 → ejemplo 3 → ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 18 (1): 2-acetil-1-(3-fluorofenil)-9-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

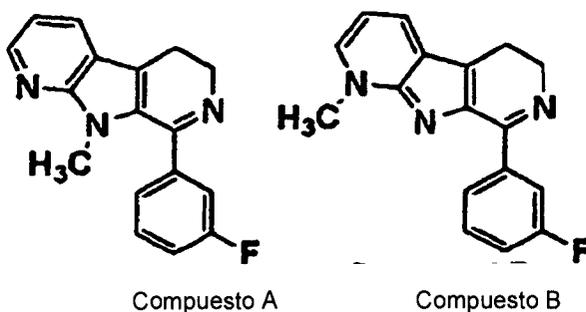
- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,75 - 0,92 (m, 1 H), 1,03 - 1,22 (m, 2 H), 1,53 - 1,77 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,21 - 3,32 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,52 (d, J = 14,27 Hz, 1 H), 6,90 - 7,09 (m, 4 H), 7,09 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,50 (m, 2 H).

Ejemplo 18 (2): 1-(3-fluorofenil)-9-metil-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxilato de metilo

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

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,77 - 1,01 (m, 2 H), 1,01 - 1,14 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 5 H), 3,67 (s, 3 H), 6,59 (s, 1 H), 6,94 - 7,07 (m, 3 H), 7,09 - 7,16 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 2 H).

Ejemplo 19: 8-(3-fluorofenil)-9-metil-6,9-dihidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto A) y 8-(3-fluorofenil)-1-metil-5,6-dihidro-1H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (compuesto B)



Se disolvió 8-(3-fluorofenil)-5,6-dihidro-1H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (209 mg) en N,N-dimetilformamida (8 ml) y se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 42 mg) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante cinco minutos. A la disolución de reacción, se le añadió yoduro de metilo (0,06 ml), seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. A la disolución de reacción, se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo.

5 Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2 → cloruro de metileno:metanol = 85:15) para obtener el compuesto del título A (173 mg) y el compuesto del título B (45 mg), teniendo cada uno las siguientes propiedades físicas.

Compuesto A:

10 CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 2 H), 7,09 - 7,23 (m, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,87, 1,55 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J = 4,67, 1,55 Hz, 1 H).

Compuesto B:

CCF: Rf 0,29 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

15 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,92 - 3,06 (m, 2 H), 3,97 - 4,16 (m, 2 H), 4,34 (s, 3 H), 6,91 (dd, J = 7,59, 6,00 Hz, 1 H), 7,05 - 7,19 (m, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 6,04 Hz, 1 H), 8,02 - 8,21 (m, 3H).

Ejemplo 20 (1) a ejemplo 20 (2)

Usando el compuesto A o el compuesto B preparado en el ejemplo 19 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 9, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 10 → ejemplo 11 para obtener el siguiente compuesto.

20

Ejemplo 20 (1): N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-9-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

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

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 6 H), 2,75 - 2,97 (m, 2 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 4,13 - 4,40 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,96 - 7,26 (m, 6 H), 7,32 - 7,49 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,68, 1,46 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

Ejemplo 20 (2): N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,41 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 6 H), 2,73 - 2,84 (m, 1 H), 2,85 - 3,01 (m, 1 H), 3,02 - 3,18 (m, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 4,29 - 4,48 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,91 (dd, J = 7,32, 6,04 Hz, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 1 H), 7,13 (s, 2 H), 7,17 - 7,29 (m, 2 H), 7,29 - 7,43 (m, 1 H), 8,02 (d, J = 6,04 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

Ejemplo 21: 7-acetil-8-(3-fluorofenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

Usando el compuesto A preparado en el ejemplo 19 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 9, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 10 → ejemplo 12 para obtener el siguiente compuesto que tiene las siguientes propiedades físicas.

35

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3 H), 2,69 - 2,99 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,88 - 4,10 (m, 1 H), 6,92 - 7,29 (m, 5 H), 7,33 - 7,49 (m, 1 H), 7,89 - 8,01 (m, 1 H), 8,24 (dd, J = 4,76, 1,46 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 22: N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

A una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de clorofornato de fenilo (157 mg), se le añadieron una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) disolución de 6-amino-2,4-lutidina (122 mg) y trietilamina (0,14 ml) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante una hora. Se añadió la mezcla resultante a una disolución en tetrahidrofurano (0,5 ml) de 8-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (preparada realizando la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 8 → ejemplo 9 → ejemplo 10 usando ácido 3-fluorobenzoico en lugar de ácido 3-metoxibenzoico) (60 mg) y trietilamina (31 μl), seguido por agitación a 70°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y

45

solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sistema de purificación por separación en paralelo) y se recristalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (38,7 mg).

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,22 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,68 - 2,81 (m, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 1 H), 3,06 - 3,22 (m, 1 H), 4,37 (dd, J = 14,00, 4,50 Hz, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 7,00 - 7,22 (m, 4 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 4,50, 1,50 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

10 Ejemplo 22 (1): N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Usando (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amina en lugar de 6-amino-2,4-lutidina, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 22 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,66 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,69 - 3,00 (m, 2 H), 3,03 - 3,25 (m, 1 H), 4,28 (dd, J = 14,18, 4,48 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,99 - 7,24 (m, 5 H), 7,29 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,96, 1,56 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 4,67, 1,56 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 23: 3-fluoro-N-{2-[2-(trimetilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]etil}benzamida

20 Se irradió una suspensión de 3-yodo-4-piridinamina (594 mg), 3-fluoro-N-[4-(trimetilsilil)-3-butinil]benzamida (710 mg), acetato de paladio (61 mg), trifenilfosfina (142 mg), acetato de sodio (443 mg) y cloruro de litio (115 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y acetonitrilo (3 ml) con microondas (100 W) durante 30 minutos, se vertió en agua y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sistema de purificación por separación en paralelo) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (404,8 mg).

25 CCF: Rf 0,51 (metanol:diclorometano = 1:4);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$): δ 0,41 (s, 9 H), 3,23 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 6,85 - 6,98 (m, 1 H), 7,06 - 7,20 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,43 - 7,55 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H).

Ejemplo 24: 3-fluoro-N-[2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etil]benzamida

30 A una disolución en diclorometano (10 ml) del compuesto (400 mg) preparado en el ejemplo 23, se le añadió cloruro de aluminio (1,51 g) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con un disolvente mixto de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sistema de purificación por separación en paralelo) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (137,9 mg).

35 CCF: Rf 0,36 (metanol:diclorometano = 1:4);

40 $^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD): δ 3,13 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 8,11 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 25: N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida

45 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 24 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 8, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 9 \rightarrow ejemplo 10 \rightarrow ejemplo 11 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$): δ 2,28 (s, 6 H), 2,81 - 2,93 (m, 1 H), 2,94 - 3,10 (m, 1 H), 3,31 - 3,49 (m, 1 H), 3,94 (dd, J = 14,36, 5,03 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,93 - 7,04 (m, 4 H), 7,08 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 8,22 (dd, J = 5,67, 1,10 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

50 Ejemplo 26: 7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridina

Usando el compuesto preparado en el ejemplo 24 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 8, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 9 → ejemplo 10 → ejemplo 12 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,20 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,23 (s, 3 H), 2,93 - 3,07 (m, 2 H), 3,35 - 3,51 (m, 1 H), 3,88 - 4,01 (m, 1 H), 6,93 - 7,12 (m, 4 H), 7,18 - 7,41 (m, 2 H), 8,25 (d, J = 5,49 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

Ejemplo 27: (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

- 10 Se resolvió ópticamente el compuesto preparado en el ejemplo 6 (21) usando HPLC (columna usada: CHIRALPAK AD fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.; disolvente de desarrollo: 2-propanol:hexano = 1:1) para obtener el isómero (-) y el isómero (+), teniendo cada uno las siguientes propiedades físicas.

Isómero (-):

Tiempo de retención de HPLC (min.) = 10,0;

$[\alpha]_D = -138,9$ (MeOH, c = 0,21).

- 15 Isómero (+):

Tiempo de retención de HPLC (min.) = 12,9;

$[\alpha]_D = +144,1$ (MeOH, c = 0,26).

Ejemplo 27 (1): (+)-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 y (-)-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

- 20 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 13 (10) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 6 (21), se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 27 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Isómero (-):

- 25 $[\alpha]_D = -205,2$ (MeOH, c = 0,355).

Isómero (+):

$[\alpha]_D = +206,5$ (MeOH, c = 0,206).

Ejemplo 28: (-)-2-etanotioil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

- 30 Se suspendió el isómero (-) (40 mg) preparado en el ejemplo 27 en tolueno (1,2 ml) y se añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson, 49 mg), seguido por someter a reflujo durante una hora. Se enfrió al aire la disolución de reacción y se filtró, y entonces se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (29 mg).

CCF: Rf 0,44 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,75 - 0,95 (m, 1 H), 1,00 - 1,14 (m, 1 H), 1,34 - 1,48 (m, 1 H), 1,69 - 1,88 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 3,47 (dd, J = 14,00, 1,56 Hz, 1 H), 3,95 (dd, J = 14,00, 1,56 Hz, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,24 - 7,43 (m, 5 H), 7,90 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = -379,3$ (MeOH, c = 0,20).

Ejemplo 28 (1): (+)-2-etanotioil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

- 40 Usando el isómero (+) preparado en el ejemplo 27 en lugar del isómero (-) preparado en el ejemplo 27, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,74 - 0,92 (m, 1 H), 0,99 - 1,16 (m, 1 H), 1,34 - 1,48 (m, 1 H), 1,70 - 1,88 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 3,47 (dd, J = 14,00, 1,37 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 14,00, 1,37 Hz, 1 H), 6,96 - 7,12 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 7,24 -

7,44 (m, 5 H), 7,88 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = +358,5$ (MeOH, $c = 0,22$).

Ejemplo 29: N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',8'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]-7'(6'H)-carboxamida

5 Se suspendió el compuesto (188 mg) preparado en el ejemplo 15 en tolueno (8 ml) y se añadió p-toluenosulfonato de metilo (0,32 ml), seguido por someter a reflujo durante 2 horas. Tras enfriarse al aire la disolución de reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 → cloruro de metileno:metanol = 85:15) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (122 mg).

CCF: Rf 0,37 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,71 - 0,87 (m, 1 H), 0,88 - 1,02 (m, 1 H), 1,06 - 1,20 (m, 1 H), 1,37 - 1,55 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 3,40 (d, $J = 14,64$ Hz, 1 H), 3,71 (d, $J = 14,64$ Hz, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 6,59 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,84 (dd, $J = 7,32, 6,04$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,30 (m, 5 H), 7,32 - 7,44 (m, 1 H), 7,84 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J = 6,04$ Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

Ejemplo 29 (1) a ejemplo 29 (6)

20 Usando el isómero (-) y el isómero (+) preparado en el ejemplo 27 (1) así como los compuestos preparados en los ejemplos 16, 11, 13 (1) ó 13 (7) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 15, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 29 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 29 (1): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,33 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 6 H), 2,69 - 2,83 (m, 1 H), 2,85 - 3,02 (m, 1 H), 3,02 - 3,21 (m, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 4,28 - 4,48 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,84 - 6,98 (m, 1 H), 7,01 - 7,29 (m, 5 H), 7,30 - 7,42 (m, 1 H), 7,91 - 8,22 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = +126,9$ (MeOH, $c = 0,22$).

Ejemplo 29 (2): (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

30 CCF: Rf 0,46 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 6 H), 2,69 - 2,85 (m, 1 H), 2,84 - 3,02 (m, 1 H), 3,02 - 3,20 (m, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 4,26 - 4,47 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,84 - 7,00 (m, 1 H), 7,02 - 7,30 (m, 5 H), 7,31 - 7,44 (m, 1 H), 7,89 - 8,16 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = -119,7$ (MeOH, $c = 0,20$).

35 Ejemplo 29 (3): 7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',6',7',8'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]

CCF: Rf 0,34 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$): δ 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,02 - 2,19 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 1 H), 2,42 - 2,63 (m, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,71 - 4,02 (m, 6 H), 6,77 (d, $J = 8,97$ Hz, 1 H), 7,72 - 7,93 (m, 4 H), 8,06 (dd, $J = 8,97, 2,20$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H).

Ejemplo 29 (4): N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,30 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,19 (s, 6 H), 2,67 - 2,83 (m, 1 H), 2,84 - 3,00 (m, 1 H), 3,03 - 3,22 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 4,26 - 4,45 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,81 (dd, $J = 7,96, 2,47$ Hz, 1 H), 6,85 - 6,97 (m, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,21 (t, $J = 7,96$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J = 6,22$ Hz, 1 H), 8,02 - 8,09 (m, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

Ejemplo 29 (5): N-(3,5-dimetilfenil)-8-(2-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,34 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

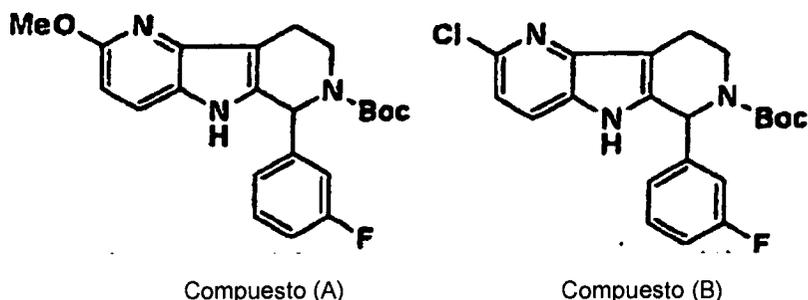
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,18 (s, 6 H), 2,67 - 2,99 (m, 2 H), 3,09 - 3,27 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,20 - 4,37 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,75 - 6,95 (m, 3 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 1 H), 7,98 (d, J = 6,04 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 6,77 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

Ejemplo 29 (6): 8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida

CCF: Rf 0,36 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 6 H), 2,66 - 2,85 (m, 1 H), 2,86 - 3,02 (m, 1 H), 3,03 - 3,22 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 4,26 - 4,48 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,83 - 6,98 (m, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 7,20 (dd, J = 8,23, 0,91 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 0,91 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 6,22 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 6,95 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

15 Ejemplo 30: 6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto A) y 2-cloro-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de terc-butilo (compuesto B)



20 Se calentó una suspensión en etanol (20 ml) de 5-metoxi-3-(2-nitroetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1,11 g) e hidróxido de paladio/carbono (550 mg) hasta 80°C y se añadió gota a gota una disolución en etanol (2 ml) de hidrazina monohidratada (628 mg), seguido por agitación a 80°C durante una hora. Se enfrió al aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró con Celite (nombre comercial), y entonces se concentró el filtrado para obtener [2-(5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)etil]amina. Se disolvió el producto resultante en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se añadieron secuencialmente ácido 3-fluorobenzoico (802 mg), HOAt (751 mg) y clorhidrato de EDC (1,06 g),

25 seguido por agitación a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se disolvió el residuo en metanol (15 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (3 ml), seguido por agitación durante quince minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 3-fluoro-N-[2-(5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)etil]benzamida. Se disolvió el producto resultante en acetonitrilo anhidro (76 ml) y se añadió N,N-dietilamina (dos gotas), seguido por

30 desaireación con onda ultrasónica, sustitución por argón y adición adicional de oxiclورو de fósforo (2,33 ml), seguido por agitación a de 80 a 85°C durante la noche. Se enfrió al aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se concentró. Tras disolver el residuo en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetato de etilo, se lavó la disolución con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró para obtener una mezcla de 6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-8,9-dihidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina y 2-cloro-6-(3-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-

40 pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina. Se disolvió la mezcla en metanol (14 ml) y se añadió borohidruro de sodio (469 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación hasta que desaparecieron los materiales. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró para obtener una mezcla de 6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina y 2-cloro-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina. Se disolvió la mezcla en tetrahidrofurano (13 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (960 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación hasta que desaparecieron los materiales. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título A (444 mg) y el compuesto del título B (650 mg), teniendo cada uno las

45

siguientes propiedades físicas.

Compuesto A

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

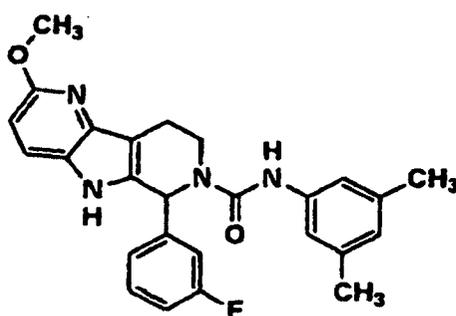
5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,50 (s, 9 H), 2,79 - 3,21 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,29 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,91 - 7,04 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,17 - 7,36 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H).

Compuesto B

CCF: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,50 (s, 9 H), 2,79 - 3,17 (m, 3 H), 4,29 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,92 - 7,08 (m, 3 H), 7,11 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,19 - 7,39 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H).

10 Ejemplo 31: N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida



Etapa A:

15 Bajo una atmósfera de argón, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al compuesto A (135 mg) preparado en el ejemplo 30 a temperatura ambiente, seguido por agitación hasta que desaparecieron los materiales. Se concentró la mezcla de reacción para obtener 6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina.

Etapa B:

20 Al compuesto obtenido en la etapa A, se le añadieron secuencialmente tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y trietilamina (142 μl) y se añadió 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno (50 μl), seguido por agitación hasta que desaparecieron los materiales. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se purificó la fase orgánica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (147 mg).

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

25 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,2 (s, 6 H), 2,74 - 2,93 (m, 2 H), 3,02 - 3,20 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,19 - 4,36 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 7,05 - 7,20 (m, 4 H), 7,33 - 7,46 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo 32: 6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de terc-butilo

30 Se suspendieron el compuesto B (320 mg) preparado en el ejemplo 30 y paladio al 10%/carbono (33 mg) en metanol (3 ml), seguido por sustitución por hidrógeno y agitación adicional a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los materiales. Se filtró la mezcla de reacción con Celite (nombre comercial) tras la sustitución por argón. Se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título. Se usó el compuesto resultante para la siguiente reacción sin purificarse.

Ejemplo 33 (1) a ejemplo 33 (2)

35 Usando el compuesto B preparado en el ejemplo 30 o el compuesto preparado en el ejemplo 32 en lugar del compuesto A preparado en el ejemplo 30, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 31 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 33 (1): 2-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 6 H), 2,75 - 2,97 (m, 2 H), 3,03 - 3,25 (m, 1 H), 4,22 - 4,37 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,96 - 7,23 (m, 6 H), 7,33 - 7,48 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 11,54 (s, 1 H).

Ejemplo 33 (2): N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,21 (s, 6 H), 2,81 - 2,95 (m, 2 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 4,30 (dd, J = 13,54, 2,56 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,99 - 7,22 (m, 6 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,23, 1,46 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 4,67, 1,37 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H).

Ejemplo 34 (1) a ejemplo 34 (3)

10 Usando el compuesto A preparado en el ejemplo 30 o alternativamente el compuesto B preparado en el ejemplo 30 o el compuesto preparado en el ejemplo 32, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el de la etapa A del ejemplo 31 → ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 34 (1): 7-acetil-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina

CCF: Rf 0,66 (acetato de etilo);

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3 H), 2,74 - 2,91 (m, 2 H), 3,11 - 3,28 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,07 - 7,21 (m, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 11,06 (s, 1 H).

Ejemplo 34 (2): 7-acetil-2-cloro-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina

CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo);

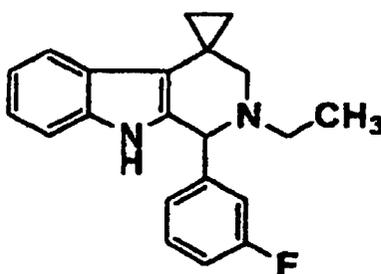
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3 H), 2,76 - 2,98 (m, 2 H), 3,11 - 3,28 (m, 1 H), 3,94 - 4,08 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,92 - 7,07 (m, 2 H), 7,08 - 7,23 (m, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

Ejemplo 34 (3): 7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina

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

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,18 (s, 3 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,17 - 3,47 (m, 1 H), 4,00 - 4,12 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 1 H), 7,28 - 7,49 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 4,94 Hz, 1 H), 11,93 (s, 1 H).

Ejemplo 35: 2-etil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]



30 Con enfriamiento con hielo, se añadieron secuencialmente un complejo de borano-tetrahidrofurano (0,98 M, 0,24 ml) y el compuesto (26 mg) preparado en el ejemplo 6 (21) a tetrahidrofurano (0,75 ml), seguido por someter a reflujo durante una hora. Con enfriamiento con hielo, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml) a la mezcla de reacción, seguido por someter a reflujo durante 30 minutos. Tras enfriar al aire, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,5 ml) a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (25 mg).

35

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

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,61 - 0,73 (m, 1 H), 0,76 - 0,88 (m, 1 H), 1,06 (t, J = 7,04 Hz, 3 H), 1,19 - 1,42 (m, 2 H), 2,42 (d, J = 12,99 Hz, 1 H), 2,52 - 2,70 (m, 2 H), 2,82 (d, J = 12,99 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 1 H), 7,01 - 7,13 (m, 3 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

Ejemplo 36 (1) a ejemplo 36 (7)

Usando un derivado de amina correspondiente en lugar de [2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]amina y un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 3-metoxibenzoico, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 8 → ejemplo 9 → ejemplo 10 → ejemplo 12 para obtener el siguiente compuesto.

- 5 Ejemplo 36 (1): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 1,23 (m, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 2,07 y 2,29 (s, 3 H), 3,03-3,28 (m, 1 H), 3,53 - 3,98 (m, 4 H), 6,32 - 7,33 (m, 8 H), 10,79 - 10,83 (m, 1 H);
Descripción: sólido.
- 10 Ejemplo 36 (2): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,66 - 1,12 (m, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 1 H), 2,07 y 2,30 (s, 3 H), 3,07 - 3,28 (m, 1 H), 3,58 - 3,80 (m, 1 H), 3,81 y 3,95 (s, 3 H), 6,36 - 7,25 (m, 7 H), 11,22 y 11,24 (s, 1 H);
Descripción: sólido.
- 15 Ejemplo 36 (3): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,71 - 1,36 (m, 4 H), 2,07 y 2,30 (s, 3 H), 3,10 y 3,23 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,61 y 3,78 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,80 y 3,95 (m, 3 H), 6,36-7,24 (m, 6 H), 11,22 - 11,39 (m, 1 H);
Descripción: sólido.
- 20 Ejemplo 36 (4): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,60 - 1,20 (m, 3 H), 1,48 - 1,58 (m, 1 H), 2,07 y 2,29 (s, 3 H), 3,04 - 3,28 (m, 1 H), 3,55 - 3,97 (m, 4 H), 6,37 - 7,30 (m, 7 H), 10,93 (s, 1 H);
Descripción: sólido.
- 25 Ejemplo 36 (5): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,23 (acetato de etilo:hexano = 1:1);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,52 - 1,03 (m, 3 H), 1,57 - 1,68 (m, 1 H), 2,06 y 2,28 (d, 3 H), 3,03 - 3,18 (m, 1 H), 3,54 - 3,70 (m, 1 H), 3,77 - 3,95 (m, 6 H), 6,32 y 7,05 (s, 1 H), 6,46 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,66 - 6,76 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 2 H), 7,11 y 7,20 (d, J = 2 Hz, 1 H), 10,84 - 10,93 (m, 1 H);
30 Descripción: sólido.
- Ejemplo 36 (6): 2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,67 - 1,21 (m, 3 H), 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 2,08 y 2,30 (s, 3 H), 3,07 - 3,21 (m, 1 H), 3,58 - 3,70 (m, 1 H), 3,80 y 3,95 (s, 3 H), 6,40 y 7,10 (s, 1 H), 6,70 - 6,77 (m, 1 H), 6,94 - 6,99 (m, 1 H), 7,00 - 7,05 (m, 2 H), 7,13 y 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 11,41 y 11,42 (s, 1 H);
35 Descripción: sólido.
- Ejemplo 36 (7): 2-acetil-5-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]
CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,61 - 1,79 (m, 4 H), 2,06 - 2,33 (m, 6 H), 3,08 - 3,20 (m, 1 H), 3,58 - 3,71 (m, 1 H), 3,75 y 3,90 (s, 3 H), 6,56 - 6,63 (m, 1 H), 6,64 - 6,72 (m, 1 H), 6,88 y 6,96 (s, 1 H), 6,99 - 7,04 (m, 2 H), 6,39 y 7,11 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 11,34 - 11,43 (m, 1 H);
40

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (1) a ejemplo 37 (21)

5 Usando 1H-indol-3-ilacetonitrilo o alternativamente un derivado de nitrilo correspondiente y un derivado de aldehído correspondiente en lugar de 1,3-benzodioxol-5-carboaldehído, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 1 → ejemplo 2 → ejemplo 3 → ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 37 (1): 2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,72 - 1,52 (m, 4 H), 2,06 y 2,17 (s, 3 H), 3,31 - 3,52 (m, 1 H), 3,73 y 3,88 (s, 3 H), 3,96 - 4,11 (m, 1 H), 6,53 - 7,12 (m, 6 H), 7,27 - 7,47 (m, 1 H), 11,03 y 11,07 (s, 1 H);

10 Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (2): 2-acetil-6-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,67 - 1,59 (m, 4 H), 2,06 y 2,29 (s, 3 H), 3,09 y 3,23 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,60 y 3,78 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,79 y 3,93 (s, 3 H), 6,60 - 6,79 (m, 2 H), 6,80 - 7,08 (m, 4 H), 6,38 y 7,11 (s, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 1 H), 10,93 y 10,94 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (3): 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,66 - 0,99 (m, 2 H), 1,01 - 1,14 (m, 1 H), 1,28 - 1,42 (m, 1 H), 2,07 y 2,30 (s, 3 H), 3,08 - 3,26 (m, 1 H), 3,59 - 3,79 (m, 1 H), 3,79 y 3,94 (s, 3 H), 6,37 - 7,13 (m, 7 H), 11,23 y 11,25 (m, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (4): 2-acetil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,53 - 0,72 (m, 1 H), 0,76 - 1,09 (m, 2 H), 1,47 - 1,84 (m, 1 H), 2,07 y 2,29 (m, 3 H), 3,02 - 3,23 (m, 1 H), 3,53 - 3,97 (m, 7 H), 6,23 - 7,41 (m, 7 H), 10,87 - 10,94 (m, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (5): 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 100°C): δ 0,54 - 0,68 (m, 1 H), 0,81 - 1,08 (m, 2 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 3,45 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,48 - 6,52 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1 H), 6,61 - 7,00 (m, 6 H), 10,54 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (6): 2-acetil-1-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,45 - 0,68 (m, 1 H), 0,76 - 1,06 (m, 2 H), 1,49 - 1,72 (m, 1 H), 2,05 y 2,28 (m, 3 H), 3,05 - 3,15 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,69 - 3,94 (m, 9 H), 6,19 - 7,13 (m, 7 H), 10,86 - 10,90 (m, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (7): 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,56 - 0,74 (m, 1 H), 0,75 - 1,05 (m, 2 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 2,05 y 2,14 (s, 3 H), 3,16 - 3,59 (m, 1 H), 3,67 - 4,17 (m, 7 H), 6,43 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,47 - 7,05 (m, 5 H), 7,22 - 7,48 (m, 1 H), 10,63 y 10,69 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (8): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,64 - 1,24 (m, 3 H), 1,46 - 1,66 (m, 1 H), 2,06 y 2,27 (s, 3 H), 3,04 y 3,21 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,56 y 3,75 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,81 y 3,94 (s, 3 H), 6,63 - 6,65 (m, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 1 H), 6,80 y 6,81 (s, 1 H), 6,87 - 6,99 (m, 1 H), 6,31 y 7,03 (s, 1 H), 7,10 y 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (9): 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,67 - 1,26 (m, 3 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 2,05 - 2,30 (m, 6 H), 3,14 y 3,20 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,64 y 3,77 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,77 y 3,90 (s, 3 H), 6,56 - 6,73 (m, 2 H), 6,83 - 7,06 (m, 3 H), 6,37 y 7,12 (s, 1 H), 7,17- 7,29 (m, 2 H), 10,78 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (10): 2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆, 100°C): δ 0,66 - 0,81 (m, 1 H), 0,86 - 1,07 (m, 2 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 2,07 - 2,33 (m, 6 H), 3,27 - 3,75 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 6,58 - 7,06 (m, 6 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 10,87 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (11): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

- 20 CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,66 - 1,24 (m, 3 H), 1,50 - 1,66 (m, 1 H), 2,07 y 2,28 (s, 3 H), 3,07 y 3,22 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,54 - 3,97 (m, 7 H), 6,62 - 6,75 (m, 3 H), 6,89 - 6,94 (m, 1 H), 6,34 y 7,07 (s, 1 H), 7,11 y 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 10,62 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

- 25 Ejemplo 37 (12) 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,66 1,24 (m, 3 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 2,06 y 2,29 (s, 3 H), 3,08 y 3,21 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,55 - 3,94 (m, 7 H), 6,60 - 6,77 (m, 4 H), 6,91 - 7,06 (m, 1 H), 6,34 y 7,08 (s, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 10,63 (s, 1 H);

- 30 Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (13): 2-acetil-6-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,64 - 1,25 (m, 3 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 2,05 - 2,30 (m, 6 H), 3,12 y 3,18 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,59 - 3,90 (m, 7 H), 6,57 - 6,70 (m, 4 H), 6,85 y 6,93 (s, 1 H), 6,33 y 7,08 (s, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 10,58 - 10,61 (m, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (14): 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 - 1,11 (m, 3 H), 1,57 - 1,75 (m, 1 H), 2,05 y 2,12 (s, 3 H), 3,29 y 3,52 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,69 - 4,13 (m, 7 H), 6,58 - 6,69 (m, 2 H), 6,69 - 6,82 (m, 1 H), 6,87 y 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,52 y 6,94 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,45 (m, 1 H), 10,38 y 10,43 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (15): 2-acetil-6,7-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,62 - 1,30 (m, 3 H), 1,47 - 1,61 (m, 1 H), 2,04 - 2,30 (m, 6 H), 3,09 y 3,17 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,57 - 3,90 (m, 10 H), 6,56 - 6,69 (m, 3 H), 6,80 (s, 1 H), 6,84 y 6,92 (s, 1 H), 6,30 y 7,04 (s, 1 H) 10,42 y 10,44 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (16): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,68 - 1,24 (m, 3 H), 1,33 - 1,49 (m, 1 H), 2,07 y 2,29 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,07 - 3,21 (m, 1 H), 3,65 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,81 y 3,95 (s, 3 H), 6,37 y 7,05 (s, 1 H), 6,69 - 6,77 (m, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 2 H), 7,08 - 7,23 (m, 2 H), 10,95 y 10,96 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (17): 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,68 - 1,20 (m, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 1 H), 2,04 - 2,44 (m, 9 H), 3,11 y 3,18 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,62 y 3,69 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,76 y 3,90 (s, 3 H), 6,35 - 7,11 (m, 7 H), 10,92 y 10,94 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (18): 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,67 - 1,25 (m, 3 H), 1,53 - 1,66 (m, 1 H), 2,07 y 2,32 (s, 3 H), 3,12 - 3,29 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,75 y 3,80 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,53 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 6,57 - 6,78 (m, 4 H), 6,24 y 6,94 (s, 1 H), 7,13-7,22 (m, 2 H), 10,63 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (19): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,68 - 1,22 (m, 3 H), 1,32 - 1,49 (m, 1 H), 2,07 y 2,23 (s, 3 H), 2,23 y 2,28 (s, 3 H), 3,05 - 3,19 (m, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,80 y 3,94 (s, 3 H), 6,34 y 7,00 (s, 1 H), 6,67 - 6,76 (m, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,11 y 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,72 y 10,75 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (20): 2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,64 - 1,14 (m, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 1 H), 2,07 y 2,32 (s, 3 H), 3,11 - 3,26 (m, 1 H), 3,62 - 3,78 (m, 1 H), 3,78 y 3,92 (s, 3 H), 6,42 - 7,39 (m, 8 H), 11,24 (s, 1 H);

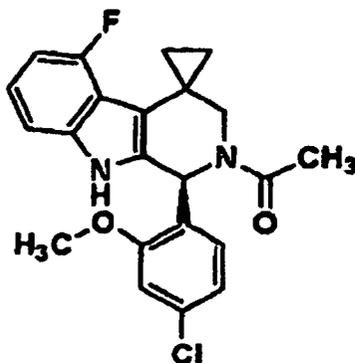
Descripción: sólido.

Ejemplo 37 (21): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,53 - 0,72 (m, 1 H), 0,80 - 0,91 (m, 1 H), 0,92 - 1,04 (m, 1 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 2,06 y 2,28 (s, 3 H), 3,01 - 3,20 (m, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,75 - 3,94 (m, 9 H), 6,31 y 7,02 (s, 1 H), 6,68 - 6,76 (m, 1 H), 6,82 - 6,98 (m, 3 H), 7,11 y 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,73 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 38: (1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

Se resolvió ópticamente el compuesto preparado en el ejemplo 36 (2) usando HPLC (columna usada: CHIRALCEL OJ fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.; disolvente de desarrollo: hexano:etanol = 85:15) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,62 - 1,43 (m, 3 H), 1,59 - 1,75 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 3,07 - 3,57 (m, 1 H), 3,84 - 4,26 (m, 4 H), 6,29 - 7,18 (m, 7 H), 8,34 y 8,67 (s, 1 H);

[α]_D = +200,0 (CHCl₃, c = 0,17);

10 Descripción: sólido.

Ejemplo 38 (1): (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

Usando el compuesto preparado en el ejemplo 36 (3) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,64 - 1,40 (m, 3 H), 1,49 - 1,77 (m, 1 H), 2,11 - 2,34 (m, 3 H), 3,05 - 3,57 (m, 1 H), 3,73 - 4,36 (m, 4 H), 6,23 - 7,16 (m, 6 H), 8,33 y 8,94 (s, 1 H);

[α]_D = -148,7 (CHCl₃, c = 0,18);

Descripción: sólido.

Ejemplo 38 (2): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

Usando el compuesto preparado en el ejemplo 36 (3) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

25 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,57 - 1,41 (m, 3 H), 1,53 - 1,72 (m, 1 H), 2,04 - 2,42 (m, 3 H), 3,02 - 3,57 (m, 1 H), 3,68 - 4,41 (m, 4 H), 6,27 - 7,23 (m, 6 H), 8,33 y 8,93 (s, 1 H);

[α]_D = +188,9 (CHCl₃, c = 0,16);

Descripción: sólido.

Ejemplo 38 (3): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

30 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 36 (5) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,44 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

35 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,52 - 0,77 (m, 1 H), 0,80 - 1,26 (m, 2 H), 1,76 - 1,99 (m, 1 H), 2,09 - 2,30 (m, 3 H), 2,98 - 3,56 (m, 1 H), 3,76 - 4,22 (m, 7 H), 6,22 - 7,17 (m, 7 H), 8,16 y 8,36 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = +238,1$ (CHCl_3 , $c = 0,15$);

Descripción: sólido.

Ejemplo 38 (4): (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

5 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (7) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,57 - 2,23 (m, 7 H), 3,04 - 4,03 (m, 7 H), 4,08 - 4,47 (m, 1 H), 6,40 - 7,08 (m, 6 H), 7,14 - 7,38 (m, 1 H), 7,79 y 8,04 (s, 1 H);

10 $[\alpha]_D = +154,9$ (CHCl_3 , $c = 0,15$);

Descripción: sólido.

Ejemplo 38 (5): (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

15 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (1) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,69 - 1,21 (m, 3 H), 1,66 - 1,92 (m, 1 H), 2,04 - 2,24 (m, 3 H), 3,10 - 3,88 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,14 - 4,52 (m, 1 H), 6,49 - 7,11 (m, 6 H), 7,14 - 7,47 (m, 1 H), 7,93 y 8,17 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = +180,8$ (CHCl_3 , $c = 0,17$);

20 Descripción: sólido.

Ejemplo 38 (6): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

25 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (8) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,68 - 1,81 (m, 4 H), 2,12 - 2,24 (m, 3 H), 3,08 - 3,54 (m, 1 H), 3,75 - 4,28 (m, 10 H), 6,25 - 7,17 (m, 6 H), 7,97 y 8,20 (s, 1 H);

$[\alpha]_D = +146,5$ (CHCl_3 , $c = 0,16$);

30 Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (1) a ejemplo 39 (10)

Usando un derivado de amina correspondiente en lugar de [2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]amina y un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 3-metoxibenzoico, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 8 \rightarrow ejemplo 9 \rightarrow ejemplo 10 \rightarrow ejemplo 12 para obtener el siguiente compuesto.

35 Ejemplo 39 (1): 2-acetil-5-cloro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,63 - 1,24 (m, 3 H), 1,63 - 1,79 (m, 1 H), 2,08 y 2,30 (s, 3 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 3,79 y 3,93 (s, 3 H), 6,39 y 7,10 (s, 1 H), 6,62 - 6,72 (m, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 6,93 - 7,06 (m, 3 H), 7,19 - 7,34 (m, 1 H), 11,40 - 11,46 (m, 1 H);

40 Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (2): 2-acetil-5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,70 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,68 - 1,38 (m, 4 H), 2,00 - 2,38 (m, 3 H), 3,03 - 3,39 (m, 1 H), 3,56 - 3,83 (m, 1 H), 3,73 - 3,98 (m, 3 H), 6,39 (s, 0,5 H), 6,61 - 6,81 (m, 2 H), 6,91 - 7,14 (m, 3,5 H), 11,33 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (3): 2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,66 - 1,38 (m, 4 H), 2,01 - 2,35 (m, 6 H), 3,08 - 3,28 (m, 1 H), 3,60 - 3,82 (m, 1 H), 3,72 - 3,95 (m, 3 H), 6,56 - 6,64 (m, 1 H), 6,64 - 6,73 (m, 1 H), 6,87 y 6,96 (s, 1 H), 7,00 - 7,10 (m, 2 H), 6,38 y 7,12 (s, 1 H), 11,29 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

10 Ejemplo 39 (4): 2-acetil-5-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,67 - 1,21 (m, 3 H), 1,69 - 1,88 (m, 1 H), 2,07 y 2,18 (s, 3 H), 3,20-3,54 (m, 1 H), 3,72 y 3,88 (s, 3 H), 3,86 y 4,09 (d, J = 14 Hz, 0,5 H), 6,53 (s, 1 H), 6,69 - 6,86 (m, 1 H), 6,86 - 7,07 (m, 3 H), 7,20 - 7,22 (m, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 1 H), 11,16 - 11,26 (m, 1 H);

15 Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (5): 2-acetil-1-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 100°C): δ 0,72 - 0,87 (m, 1 H), 0,93 - 1,07 (m, 1 H), 1,08 - 1,25 (m, 4 H), 1,36 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,51 - 1,67 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 3,52 (a, 2 H), 4,61 - 4,90 (m, 1 H), 6,72 - 6,97 (m, 3 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (6): 2-acetil-1-[4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 100°C): δ 0,73 - 0,86 (m, 1 H), 0,96 - 1,08 (m, 1 H), 1,11 - 1,26 (m, 1 H), 1,44 - 2,06 (m, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 3,59 (a, 2 H), 4,94 (s, 1 H), 6,81 - 6,97 (m, 3 H), 6,98 - 7,11 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (7): 4-(2-acetil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo

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

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,71 - 0,98 (m, 1 H), 1,00 - 1,23 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 2,08 y 2,30 (s, 3 H), 3,00 - 3,34 (m, 1 H), 3,53 - 3,84 (m, 1 H), 3,87 y 3,94 (s, 3 H), 6,45 y 7,15 (s, 1 H), 6,83 - 6,96 (m, 2 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,54 y 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (8): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,66 - 1,15 (m, 3 H), 1,25 - 1,38 (m, 1 H), 2,07 y 2,29 (s, 3 H), 3,08 y 3,25 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3,59 y 3,76 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3,80 y 3,94 (s, 3 H), 6,38 y 7,08 (s, 1 H), 6,70 - 6,82 (m, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 2 H), 7,13 y 7,22 (d, J = 2,0, 1 H), 11,34 y 11,37 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

40 Ejemplo 39 (9): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,70 - 1,23 (m, 3 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 2,07 y 2,31 (s, 3 H), 3,05 y 3,23 (d, J = 15 Hz, 1 H),

3,53 - 3,77 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,80 y 3,95 (s, 3 H), 6,38 y 7,18 (s, 1 H), 6,63 - 6,69 (m, 1 H), 6,82 - 7,08 (m, 4 H), 7,12 y 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 11,33 y 11,35 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 39 (10): 4-2-acetil-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,66 - 1,13 (m, 3 H), 1,31 - 1,41 (m, 1 H), 2,08 y 2,31 (s, 3 H), 3,03 - 3,34 (m, 1 H), 3,57 y 3,78 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,86 y 3,99 (s, 3 H), 6,46 (s, 0,5 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 1,5 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,55 y 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 11,24 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

10 Ejemplo 40 (1) a ejemplo 40 (9)

Usando 1H-indol-3-ilacetoneitrilo o alternativamente un derivado de nitrilo correspondiente del mismo y un derivado de aldehído correspondiente en lugar de 1,3-benzodioxol-5-carboaldehído, se realizó la operación que tenía el mismo fin que el del ejemplo 1 → ejemplo 2 → ejemplo 3 → ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 40 (1): 2-acetil-5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,52 - 0,70 (m, 1 H), 0,79 - 0,90 (m, 1 H), 0,91 - 1,02 (m, 1 H), 1,54 - 1,74 (m, 1 H), 2,05 y 2,27 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,11 (m, 1 H), 3,59 - 3,70 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 6,31 y 7,04 (s, 1 H), 6,55 - 6,73 (m, 2 H), 6,80 - 6,98 (m, 3 H), 10,73 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

20 Ejemplo 40 (2): 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,48 - 1,16 (m, 3 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 2,06 y 2,30 (s, 3 H), 3,06-3,16 (m, 1 H), 3,58 - 3,70 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,77 y 3,91 (s, 3 H), 6,37 (s, 0,5 H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,69 - 6,77 (m, 1 H), 6,79 - 6,89 (m, 2 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 8,06 Hz, 0,5 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 1 H), 10,87 (s, 1 H);

25 Descripción: sólido.

Ejemplo 40 (3): 4-(2-acetil-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)benzonitrilo

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

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,55 - 1,10 (m, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,20 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 3,46 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 6,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,87 - 6,91 (m, 1 H), 6,98 (t, J = 7,88 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,43 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,43 Hz, 2 H), 11,12 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 40 (4): 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,52 - 1,06 (m, 3 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 2,06 y 2,32 (s, 3 H), 3,11 - 3,29 (m, 3 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,47 - 4,71 (m, 2 H), 6,22 y 6,91 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 6,56 - 6,68 (m, 1 H), 6,68 - 6,78 (m, 1 H), 6,82 - 6,87 (m, 1 H), 6,92 - 6,98 (m, 1 H), 7,13 - 7,23 (m, 1 H), 10,87 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 40 (5): 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,46 - 1,28 (m, 3 H), 1,51 - 1,72 (m, 1 H), 2,05 y 2,27 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,05 - 3,15 (m, 1 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,75 y 3,89 (s, 3 H), 6,44 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 6,56 - 6,70 (m, 2 H), 6,80 - 6,98 (m, 3 H), 6,31 y 7,06 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 40 (6): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,60 - 1,32 (m, 3 H), 1,44 - 1,63 (m, 1 H), 2,05 y 2,28 (s, 3 H), 2,98 y 3,16 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 3,45 - 3,96 (m, 10 H), 6,20 - 6,25 (m, 1 H), 6,26 - 6,34 (m, 1,5 H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 - 6,98 (m, 1 H), 7,07 - 7,21 (m, 1,5 H), 10,72 y 10,75 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

Ejemplo 40 (7): 2-acetil-6-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,71 - 1,22 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 2,07 y 2,29 (s, 3 H), 3,08 y 3,25 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,59 y 3,79 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,81 y 3,94 (s, 3 H), 6,39 y 7,09 (s, 1 H), 6,63 - 6,75 (m, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,32 (m, 1 H), 11,05 (s, 1 H);

Descripción: sólido.

15 Ejemplo 40 (8): 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

CCF: Rf 0,41 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,59 - 1,11 (m, 3 H), 1,25 - 1,41 (m, 1 H), 2,00 - 2,38 (m, 3 H), 2,93 - 3,25 (m, 1 H), 3,43 - 3,76 (m, 1 H), 3,75 - 3,97 (m, 6 H), 6,25 - 7,35 (m, 6 H), 11,17 - 11,49 (m, 1 H);

Descripción: sólido.

20 Ejemplo 40 (9): 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,56 - 1,13 (m, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 1 H), 2,01 - 2,36 (m, 3 H), 2,98 - 3,25 (m, 1 H), 3,46 - 3,75 (m, 1 H), 3,74 - 3,97 (m, 6 H), 6,29 - 7,22 (m, 6 H), 11,19 - 11,49 (m, 1 H);

25 Descripción: sólido.

Ejemplo 41 (1): (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (14) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

30 CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃): δ 0,74 - 1,23 (m, 3 H), 1,70 - 1,92 (m, 1 H), 2,06 - 2,26 (m, 3 H), 3,09 - 4,02 (m, 7 H), 4,12 - 4,49 (m, 1 H), 6,53 - 7,08 (m, 5 H), 7,09 - 7,16 (m, 1 H), 7,16 - 7,37 (m, 1 H), 7,61 - 8,00 (m, 1 H);

$[\alpha]_D = +180,0$ (CHCl₃, c = 0,16);

Descripción: sólido.

35 Ejemplo 41 (2): (+)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (17) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,67 - 1,48 (m, 4 H), 2,02 - 2,46 (m, 9 H), 3,03 - 3,25 (m, 1 H), 3,57 - 3,73 (m, 1 H), 3,73 - 3,92 (m, 3 H), 6,36 (s, 0,5 H), 6,57 - 6,72 (m, 2 H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,84 - 6,98 (m, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 1,5 H), 10,83 - 11,03 (m, 1 H);

$[\alpha]_D = +177,4$ (CHCl₃, c = 0,14);

Descripción: sólido.

Ejemplo 41 (3): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

5 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (19) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,68 - 1,16 (m, 3 H), 1,32 - 1,47 (m, 1 H), 2,02 - 2,30 (m, 6 H), 3,06 - 3,19 (m, 1 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,80 y 3,94 (s, 3 H), 6,34 y 7,00 (s, 1 H), 6,69 y 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,83 y 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,05 y 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,12 y 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,74 y 10,77 (s, 1 H);

[α]_D = +151,1 (CHCl₃, c = 0,19);

Descripción: sólido.

Ejemplo 41 (4): (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

15 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 37 (3) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,67 - 1,15 (m, 3 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 2,07 y 2,30 (s, 3 H), 3,10 y 3,24 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 3,56 - 3,95 (m, 4 H), 6,36 - 7,15 (m, 7 H), 11,25 y 11,27 (s, 1 H);

[α]_D = +159,7 (CHCl₃, c = 0,12);

Descripción: sólido.

Ejemplo 41 (5): (+)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

25 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 39 (3) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,69 - 1,13 (m, 3 H), 1,24 - 1,36 (m, 1 H), 2,02 - 2,33 (m, 6 H), 3,14 y 3,24 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,65 y 3,77 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,75 y 3,90 (s, 3 H), 6,38 y 7,12 (s, 1 H), 6,57 - 6,64 (m, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 1 H), 6,87 y 6,96 (s, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 11,30 (s, 1 H);

[α]_D = +157,1 (CHCl₃, c = 0,12),

Descripción: sólido.

Ejemplo 41 (6): (+)-2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]

35 Usando el compuesto preparado en el ejemplo 36 (6) en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 36 (2), se realizó la misma operación que en el ejemplo 38 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,66 - 1,22 (m, 3 H), 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 2,08 y 2,30 (s, 3 H), 3,06 - 3,22 (m, 1 H), 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,80 y 3,95 (s, 3 H), 6,39 y 7,10 (s, 1 H), 6,69 - 6,76 (m, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 2 H), 7,14 y 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 11,42 y 11,44 (s, 1 H);

[α]_D = +166,0 (CHCl₃, c = 0,14);

Descripción: sólido.

Ejemplo 42 (1) a ejemplo 42 (128)

Es posible obtener los siguientes compuestos realizando la misma operación que en el ejemplo 27 o el ejemplo 38

usando las modificaciones racémicas respectivas descritas en los ejemplos anteriores.

- Ejemplo 42 (1): (+)-2-acetil-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 4)
- 5 Ejemplo 42 (2): (+)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 5)
- Ejemplo 42 (3): (+)-2-acetil-1-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (1))
- 10 Ejemplo 42 (4): (+)-2-acetil-1-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (2))
- Ejemplo 42 (5): (+)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (3))
- 15 Ejemplo 42 (6): (+)-2-acetil-1-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (4))
- Ejemplo 42 (7): (+)-2-acetil-1-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (5))
- 20 Ejemplo 42 (8): (+)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (6))
- 25 Ejemplo 42 (9): (+)-2-acetil-6-cloro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-6-cloro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (7))
- Ejemplo 42 (10): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (8))
- 30 Ejemplo 42 (11): (+)-1-(3-fluorofenil)-2-isobutiril-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-1-(3-fluorofenil)-2-isobutiril-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (9))
- Ejemplo 42 (12): (+)-2-(ciclopropilcarbonil)-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-(ciclopropilcarbonil)-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6(10))
- 35 Ejemplo 42 (13): (+)-2-benzoil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-benzoil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (11))
- 40 Ejemplo 42 (14): (+)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (12))
- Ejemplo 42 (15): (+)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxilato de metilo y (-)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxilato de metilo (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (13))
- 45 Ejemplo 42 (16): (+)-2-acetil-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (14))
- 50 Ejemplo 42 (17): (+)-2-acetil-6-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-

acetil-6-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (15))

5 Ejemplo 42 (18): (+)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (16))

Ejemplo 42 (19): (+)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (17))

10 Ejemplo 42 (20): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-7-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (18))

Ejemplo 42 (21): (+)-2-acetil-7-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-7-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (19))

15 Ejemplo 42 (22): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 6 (20))

20 Ejemplo 42 (23): (+)-1-(2,6-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(2,6-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (1))

Ejemplo 42 (24): (+)-1-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (2))

25 Ejemplo 42 (25): (+)-1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(2,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (3))

Ejemplo 42 (26): (+)-1-(2,3-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(2,3-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (4))

30 Ejemplo 42 (27): (+)-1-(2,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(2,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (5))

35 Ejemplo 42 (28): (+)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (6))

Ejemplo 42 (29): (+)-6-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-6-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (7))

40 Ejemplo 42 (30): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (8))

Ejemplo 42 (31): (+)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida y (-)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1,9-dihidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (9))

45 Ejemplo 42 (32): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (10))

50 Ejemplo 42 (33): (+)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (11))

- Ejemplo 42 (34): (+)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (12))
- 5 Ejemplo 42 (35): (+)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (13))
- Ejemplo 42 (36): (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-fluoro-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (14))
- 10 Ejemplo 42 (37): (+)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (15))
- Ejemplo 42 (38): (+)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (16))
- 15 Ejemplo 42 (39): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7(17))
- Ejemplo 42 (40): (+)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (18))
- 20 Ejemplo 42 (41): (+)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (19))
- 25 Ejemplo 42 (42): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (20))
- Ejemplo 42 (43): (+)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3,4-difluorofenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 7 (21))
- 30 Ejemplo 42 (44): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 11)
- Ejemplo 42 (45): (+)-7-acetil-8-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 12)
- 35 Ejemplo 42 (46): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(2-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(2-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (1))
- 40 Ejemplo 42 (47): (+)-8-(3-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(3-fluorofenil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (2))
- Ejemplo 42 (48): (+)-8-(3-fluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(3-fluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (3))
- 45 Ejemplo 42 (49): (+)-N-(3-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3-clorofenil)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (4))
- 50 Ejemplo 42 (50): (+)-8-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el

ejemplo 13 (5))

Ejemplo 42 (51): (+)-8-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(3,5-difluorofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (6))

5 Ejemplo 42 (52): (+)-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (7))

10 Ejemplo 42 (53): (+)-N-(adamantan-1-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(adamantan-1-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (8))

15 Ejemplo 42 (54): (+)-8-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 13 (9))

Ejemplo 42 (55): (+)-7-acetil-8-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 14 (1))

20 Ejemplo 42 (56): (+)-7-acetil-8-(1,3-benzodioxol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(1,3-benzodioxol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 14 (2))

Ejemplo 42 (57): (+)-7-acetil-8-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 14 (3))

25 Ejemplo 42 (58): (+)-7-acetil-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 14 (4))

30 Ejemplo 42 (59): (+)-7-acetil-8-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 14 (5))

Ejemplo 42 (60): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1',8'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]-7'(6'H)-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1',8'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]-7'(6'H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 15)

35 Ejemplo 42 (61): (+)-7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1',6',7',8'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina] y (-)-7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1',6',7',8'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 16)

40 Ejemplo 42 (62): (+)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-9-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(3-fluorofenil)-9-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 18 (1))

Ejemplo 42 (63): (+)-1-(3-fluorofenil)-9-metil-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxilato de metilo y (-)-1-(3-fluorofenil)-9-metil-1,9-dihidroespiro[β-carbolin-4,1'-ciclopropano]-2(3H)-carboxilato de metilo (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 18 (2))

45 Ejemplo 42 (64): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-9-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-9-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 20 (1))

50 Ejemplo 42 (65): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 20 (2))

Ejemplo 42 (66): (+)-7-acetil-8-(3-fluorofenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y (-)-7-acetil-8-(3-fluorofenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 14 (3))

modificación racémica descrita en el ejemplo 21)

Ejemplo 42 (67): (+)-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 22)

5 Ejemplo 42 (68): (+)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 22 (1))

10 Ejemplo 42 (69): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 25)

Ejemplo 42 (70): (+)-7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridina y (-)-7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 26)

15 Ejemplo 42 (71): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',8'-dihidroespirociclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]-7'(6'H)-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',8'-dihidroespirociclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina]-7'(6'H)-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 29)

20 Ejemplo 42 (72): (+)-7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',6',7',8'-tetrahidroespirociclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina] y (-)-7'-acetil-8'-(3-fluorofenil)-1'-metil-1',6',7',8'-tetrahidroespirociclopropano-1,5'-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 29 (3))

25 Ejemplo 42 (73): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 29 (4))

30 Ejemplo 42 (74): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(2-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-8-(2-fluorofenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 29 (5))

Ejemplo 42 (75): (+)-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (-)-8-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-metil-1,5,6,8-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 29 (6))

35 Ejemplo 42 (76): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 31)

40 Ejemplo 42 (77): (+)-2-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida y (-)-2-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 33 (1))

45 Ejemplo 42 (78): (+)-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida y (-)-N-(3,5-dimetilfenil)-6-(3-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxamida (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 33 (2))

Ejemplo 42 (79): (+)-7-acetil-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina y (-)-7-acetil-6-(3-fluorofenil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 34 (1))

50 Ejemplo 42 (80): (+)-7-acetil-2-cloro-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina y (-)-7-acetil-2-cloro-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 34 (2))

Ejemplo 42 (81): (+)-7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina y (-)-7-acetil-6-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[3,2-b]piridina (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 34 (3))

- Ejemplo 42 (82): (+)-2-etil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-etil-1-(3-fluorofenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 35)
- 5 Ejemplo 42 (83): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 36 (1))
- Ejemplo 42 (84): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 36 (2))
- 10 Ejemplo 42 (85): (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 36 (4))
- Ejemplo 42 (86): (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 36 (5))
- 15 Ejemplo 42 (87): (-)-2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 36 (6))
- Ejemplo 42 (88): (+)-2-acetil-5-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 36 (7))
- 20 Ejemplo 42 (89): (-)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (1))
- Ejemplo 42 (90): (+)-2-acetil-6-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-6-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (2))
- 25 Ejemplo 42 (91): (-)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (3))
- Ejemplo 42 (92): (+)-2-acetil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (4))
- 30 Ejemplo 42 (93): (+)-2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (5))
- Ejemplo 42 (94): (+)-2-acetil-1-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (6))
- 35 Ejemplo 42 (95): (-)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (7))
- Ejemplo 42 (96): (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (8))
- 40 Ejemplo 42 (97): (+)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (9))
- Ejemplo 42 (98): (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (10))
- 45 Ejemplo 42 (99): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (11))
- Ejemplo 42 (100): (+)-2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

(material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (12))

Ejemplo 42 (101): (+)-2-acetil-6-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-6-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37(13))

- 5 Ejemplo 42 (102): (-)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (14))

Ejemplo 42 (103): (+)-2-acetil-6,7-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-6,7-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (15))

- 10 Ejemplo 42 (104): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (16))

Ejemplo 42 (105): (-)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (17))

- 15 Ejemplo 42 (106): (+)-2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (18))

Ejemplo 42 (107): (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (19))

- 20 Ejemplo 42 (108): (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (20))

Ejemplo 42 (109): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 37 (21))

- 25 Ejemplo 42 (110): (+)-2-acetil-5-cloro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-cloro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39(1))

Ejemplo 42 (111): (+)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (2))

- 30 Ejemplo 42 (112): (-)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (isómero (-) de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (3))

Ejemplo 42 (113): (+)-2-acetil-5-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (4))

- 35 Ejemplo 42 (114): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (5))

Ejemplo 42 (115): (+)-2-acetil-1-[4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-[4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (6))

- 40 Ejemplo 42 (116): (+)-4-(2-acetil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo y (-)-4-(2-acetil-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (7))

Ejemplo 42 (117): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (8))

Ejemplo 42 (118): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]

y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39 (9))

5 Ejemplo 42 (119): (+)-4-(2-acetil-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo y (-)-4-(2-acetil-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 39(10))

Ejemplo 42 (120): (+)-2-acetil-5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (1))

10 Ejemplo 42 (121): (+)-2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (2))

Ejemplo 42 (122): (+)-4-(2-acetil-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)benzonitrilo y (-)-4-(2-acetil-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)benzonitrilo (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (3))

15 Ejemplo 42 (123): (+)-2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (4))

20 Ejemplo 42 (124): (+)-2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (5))

Ejemplo 42 (125): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (6))

25 Ejemplo 42 (126): (+)-2-acetil-6-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-6-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (7))

Ejemplo 42 (127): (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (8))

30 Ejemplo 42 (128): (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] y (-)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (material activo óptico de la modificación racémica descrita en el ejemplo 40 (9))

[Ejemplos biológicos]

35 Mediante los siguientes experimentos se ha demostrado que el compuesto de la presente invención tiene el efecto de la presente invención, particularmente un efecto antiestrés. Los métodos para los experimentos se mostrarán a continuación, pero no se limitan a éstos. PK11195 descrito en los siguientes ejemplos se describe en Eur. J. Pharmacol., 119, págs. 153-167, 1985 como un ligando selectivo de MBR (1-(2-clorofenil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida). Además, se describe CB34 en British Journal of Pharmacology, 127, págs. 177-187, 1999 como un agonista selectivo de MBR [5,7-dicloro-2-(4-clorofenil)-3-dipropilaminocarbonilimidazo[1,2-a]piridina].

40 Ejemplo biológico 1: Experimento de unión a receptor

45 Se midió la afinidad del compuesto de la presente invención por MBR usando una muestra de meninge cerebral de rata. El método de medición de la presente invención ha mejorado la eficacia de medición y la sensibilidad de medición para evaluar el compuesto de la presente invención tal como sigue. Se decapitó una rata macho Wistar y se extirpó el cerebro completo, y entonces se extirpó el cerebelo. Para la muestra de meninge cerebral de rata usada en el experimento de unión, se añadieron 50 mmol/l de un tampón de tris-ácido clorhídrico helado (pH 7,4) y se homogeneizó y centrifugó. Tras lavar el depósito resultante, se volvió a suspender para prepararse hasta aproximadamente 1 mg/ml. Se realizó el experimento de unión usando [³H]PK11195 como un ligando selectivo de MBR.

50 En el caso del cálculo de la cantidad de unión total en un experimento de saturación, se mezclaron la muestra de meninge, [³H]PK11195 a varias concentraciones, dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración final del 0,5% en volumen y 50 mmol/l de un tampón de tris-ácido clorhídrico (pH 7,4) (cantidad total 200 μ l), seguido por incubación a temperatura ambiente durante una hora. En el caso del cálculo de la cantidad de unión no específica, se añadió

[³H]PK11195 en una concentración final de 20 µmol/l en lugar de DMSO, seguido por incubación durante una hora. Se filtraron rápidamente en un filtro GF/B pretratado con polietiliminina al 0,3% usando un colector, y se lavó con 50 mmol/l de un tampón de tris-ácido clorhídrico (pH 7,4) dos veces. Tras secar el filtro, se midió la radiactividad mediante un contador de centelleo líquido. Con respecto a los datos obtenidos en el experimento de unión, se realizó un análisis de Scatchard usando el software de análisis KELL (ver.6 BIOSOFT) para calcular la constante de disociación (valor de K_D).

En el caso del cálculo de la cantidad de unión total en un experimento de competición, se mezclaron la muestra de meninge, [³H]PK11195 en una concentración final de 0,5 ó 1 nmol/l, DMSO en una concentración final del 0,5% en volumen y 50 mmol/l de un tampón de tris-ácido clorhídrico (pH 7,4) (cantidad total 200 µl), seguido por incubación a temperatura ambiente durante una hora. En el caso del cálculo de la cantidad de unión no específica, se añadió PK11195 en una concentración final de 20 µmol/l en lugar de DMSO, seguido por incubación. En el caso del cálculo de la afinidad del compuesto de la presente invención, se añadió una disolución en DMSO de la presente invención en una concentración final de 10 pmol/l a 1 µmol/l en lugar de DMSO, seguido por incubación. Una hora más tarde, se filtraron por succión en el método anterior y se midió la radiactividad en el filtro con un recuento de centelleo líquido. A partir de los datos obtenidos, se calculó la concentración del compuesto de la presente invención (valor de CI_{50}) que se necesita para inhibir la cantidad de unión específica de [³H]PK11195 en un 50%. Se calculó una constante de inhibición (valor de K_i) usando un valor de K_D y un valor de CI_{50} según la fórmula de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973; 22: págs. 3099-3108).

Como resultado, se reveló que el compuesto de la presente invención tenía alta afinidad por MBR.

Por ejemplo, un valor de K_i del compuesto del ejemplo 38 era 0,08 nM.

Ejemplo biológico 2: Estudio del efecto antiestrés (1)

Se cargó el agente estresante psicológico usando ratas macho Wistar (Brain Res. 1994; 641: págs. 21-28). Se acumuló agua a una profundidad de aproximadamente 10 cm en un recipiente que tiene una plataforma en el centro. Treinta minutos tras administrar un medio o el compuesto de la presente invención (el compuesto del ejemplo 38) por vía intravenosa a una dosis de 0,01 mg/kg o por vía oral a una dosis de 1 mg/kg, se inició la carga de agente estresante, y una hora más tarde, se contó el número de defecaciones (10 animales en cada grupo). Las ratas a las que se les administró el compuesto de la presente invención y las ratas a las que no se les cargó el agente estresante presentaron poca defecación tras una hora. Por otro lado, se reveló que el grupo de tratamiento con medio al que se le cargó el agente estresante mostró defecación notable (número de defecaciones: número medio de 10,5 mediante administración intravenosa y número medio de 8,5 mediante administración oral), mientras que el compuesto de la presente invención inhibió significativamente el número de defecaciones con respecto al grupo de tratamiento con medio (número de defecaciones: número medio de 8,2 mediante administración intravenosa y número medio de 6,2 mediante administración oral).

Como resultado, se encontró que el compuesto de la presente invención tenía un efecto antiestrés.

Ejemplo biológico 3: Estudio del efecto antiestrés (2)

Se cargó agente estresante físico usando ratas Sprague-Dawley (SD) macho (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., 7 semanas de edad cuando se usaron) (Gastroenterology 1988; 94: págs. 611-622; Jpn.J.Pharmacol. 1998; 77: págs. 211-217). Treinta minutos tras administrar un medio (solución salina fisiológica al 0,5% en Tween 80) o el compuesto de la presente invención (el compuesto del ejemplo 38) por vía oral a una dosis de 1 mg/kg, se inició la carga de agente estresante sujetando ambas patas anteriores de las ratas con una banda de sujeción (Marvel Ltd.). Se realizó la evaluación midiendo el número de defecaciones 30 y 60 minutos tras el inicio de la carga de agente estresante (15 animales en cada grupo). Se reveló que el grupo de tratamiento con medio cargado con el agente estresante mostró defecación notable (número de defecaciones: número medio de 10,1 (tras 60 minutos)), mientras que el compuesto de la presente invención inhibió significativamente el número de defecaciones con respecto al grupo de tratamiento con medio (número de defecaciones: número medio de 7,5 (tras 60 minutos)).

Como resultado, se encontró que el compuesto de la presente invención tenía un efecto antiestrés.

Ejemplo biológico 4: Capacidad de absorción oral de rata

Usando ratas macho SD en ayunas (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.), con la condición de que el compuesto de la presente invención (el compuesto del ejemplo 38) estuviera solubilizado, se midieron la concentración plasmática tras la administración en la vena de la cola a una dosis de 0,1 mg/kg y la concentración plasmática tras la administración por sonda gástrica a una dosis de 1 mg/kg. Se recogió sangre de la vena yugular de rata en un estado no anestesiado 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración intravenosa, y 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración oral. Entonces se centrifugó la sangre a 3000 rpm durante 10 minutos y se recogió el sobrenadante como plasma. Se midió la concentración del compuesto en plasma con CL/EM/EM (sistema HPLC 1100 (Agilent Co. Ltd.), API 4000 (MDS SCIEX Ltd.)). A partir de la concentración plasmática obtenida, se calcularon el área bajo la curva (AUC, ng·h/ml) y una concentración plasmática máxima ($C_{máx}$, ng/ml). Además, se calculó la biodisponibilidad (B.A.) del compuesto de la presente invención a partir del AUC

en la administración oral y el AUC en la administración intravenosa.

Como resultado, se encontró que el compuesto de la presente invención mostró una B.A. del 86,9% y tiene una capacidad de absorción excelente.

Ejemplo biológico 5: Experimento de competición del ligando de MBR

5 Usando ratas macho Wistar, se cargó el agente estresante psicológico similar al del ejemplo biológico 2 descrito anteriormente. Se dispuso cada grupo de tratamiento tal como sigue: se administró por vía intravenosa medio (grupo de tratamiento 1), se administró por vía intravenosa el compuesto de la presente invención (el compuesto del ejemplo 38) a una dosis de 0,1 mg/kg (grupo de tratamiento 2), se administró por vía intravenosa un agonista selectivo de MBR (CB34) a una dosis de 1 mg/kg (grupo de tratamiento 3), o tras administrar por vía intravenosa el compuesto de la presente invención (el compuesto del ejemplo 38) a una dosis de 0,1 mg/kg, se administró por vía intravenosa un agonista selectivo de MBR a una dosis de 0,1 mg/kg (grupo de tratamiento 4). En cada grupo, se inició la carga de agente estresante 10 minutos tras la administración, y se contó el número de defecaciones una hora más tarde (10 animales en cada grupo). Las ratas en los grupos de tratamiento 1, 3, y 4 mostraron defecación notable (número de defecaciones: grupo de tratamiento 1 (número medio de 10,9), grupo de tratamiento 3 (número medio de 9,5), grupo de tratamiento 4 (número medio de 10,1)), mientras que se inhibió el número de defecaciones en las ratas en el grupo de tratamiento 2 (número de defecaciones: número medio de 7,3). A partir de este resultado, se reveló que el efecto observado en la administración individual del compuesto de la presente invención se redijo mediante la administración del agonista selectivo de MBR.

20 Como resultado, se especuló que el compuesto de la presente invención expresó un efecto antiestrés puesto que presentaba un antagonismo de MBR.

Ejemplo biológico 6: Estudio de la acción inhibitora sobre el dolor abdominal en modelo de carga de RCS

25 Se anestesiaron ratas macho Wistar (6 semanas de edad al momento de recibirlas) con pentobarbital sódico (Kyoritsu Seiyaku Corporation), se practicó una incisión en su abdomen y se expuso el músculo abdominal, y entonces se conectó a un transductor de fuerza (F-12ISSL (STAR MEDICAL Ltd.)). Se administró por vía intramuscular penicilina tras la operación y se fijó un periodo de recuperación de 5 días.

30 Durante desde las 9:00 AM hasta las 5:00 PM en el 1^{er} día del inicio de la carga de estrés, se cambió de manera alterna la temperatura del entorno de alimentación hasta 24°C y 2°C en un intervalo de una hora, y durante desde las 5:00 PM hasta las 9:00 AM en la mañana siguiente, se alimentó a las ratas en el entorno de 2°C. Desde el 2^o día hasta el 4^o día, durante desde las 9:00 AM hasta las 6:00 PM, se cambió de manera alterna la temperatura del entorno de alimentación hasta 24°C y 2°C en un intervalo de una hora, y durante desde las 6:00 PM hasta las 9:00 AM en la mañana siguiente, se alimentó a las ratas en el entorno de 2°C y se cargó el agente de estrés de frío repetido (RCS). Se administró por vía oral medio o el compuesto de la presente invención (el compuesto del ejemplo 38) dos veces al día a una dosis de 1 mg/kg. Para los animales a los que no se cargó RCS (ratas no cargadas con estrés), se les administró medio.

35 Tras cargar RCS durante 4 días, se realizó la evaluación de dolor abdominal al 5^o día (de 10 a 12 animales en cada grupo). En la evaluación del dolor abdominal, se colocaron las ratas cargadas con estrés y las ratas no cargadas con estrés que recibieron sólo una operación continua en una jaula de medición, y se insertó un balón (catéter de Fogarty 6F (Baxter Ltd.)) a aproximadamente 3 cm en el recto del ano y se fijó. Tras confirmar que el ejercicio abdominal era estable, se aumentó gradualmente la cantidad de líquido en el balón hasta 0, 0,3, 0,6, 0,9 y 1,2 ml en un intervalo de 5 minutos. Se registró la contracción del músculo abdominal para la estimulación de la extensión en cada cantidad de líquido en el balón usando el software Chart (Chart v5.0.2. (ADInstruments Inc.)) haciendo pasar la señal desde el transductor de presión amplificada por el amplificador (Windo Graf (GOULD Inc.)) a través del sistema de recogida de datos (PowerLab (ADInstruments Inc.)). Durante 5 minutos en los que se cargó la estimulación de la extensión del balón, se contó el número de señales del transductor de presión en 3 minutos, y se consideró el número obtenido como el número de contracciones del músculo abdominal y se estableció como el índice de dolor abdominal. Tal como se muestra en la figura 1, para el aumento del número de contracciones del músculo abdominal en comparación con las ratas no cargadas con estrés en el grupo de tratamiento con medio, el compuesto de la presente invención inhibió significativamente el número de contracciones del músculo abdominal en todas las capacidades del balón.

50 Como resultado, se encontró que el compuesto de la presente invención tenía una acción inhibitora sobre el dolor abdominal inducido por estrés.

Ejemplo de preparación 1

55 Se mezclaron los siguientes componentes respectivos mediante un método convencional y entonces se comprimieron para dar comprimidos para obtener 10.000 comprimidos conteniendo cada uno 10 mg de un principio activo.

(1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (100 g)

Carboximetilcelulosa cálcica (disgregante) (20,0 g)

Estearato de magnesio (lubricante) (10,0 g)

Celulosa microcristalina (870 g)

Ejemplo de preparación 2

- 5 Se mezclaron los siguientes componentes respectivos mediante un método convencional, se filtró la mezcla mediante un filtro de eliminación de polvo, se llenó en una ampolla de 5 ml cada una, y entonces se esterilizó con calor usando un autoclave para obtener 10.000 ampollas conteniendo cada una 20 mg de un principio activo.

(1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-4,1'-ciclopropano] (200 g)

Manitol (2 kg)

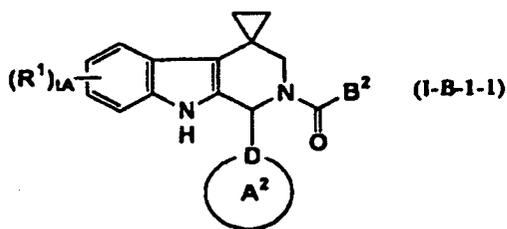
- 10 Agua destilada (50 l)

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I-B-1-1) tiene afinidad por MBR y tiene un efecto antiestrés, y por tanto es útil como medicamento preventivo y/o terapéutico para enfermedades provocadas por estrés, particularmente trastornos del sistema digestivo provocados por estrés.

REIVINDICACIONES

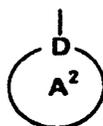
1. Compuesto representado por la fórmula (I-B-1-1):



en la que tA es 0 o un número entero de 1 a 4, cuando tA es 2 o más, R^1 puede ser igual o diferente;

- 5 R^1 es un átomo de hidrógeno o un sustituyente/sustituyentes;

B^2 es alquilo C1-8;



es un anillo de benceno que tiene dos sustituyentes iguales o diferentes,

- 10 en el que un sustituyente del anillo A^2 es (1) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes, o (2) cicloalquioxilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

el otro sustituyente se selecciona de (1) átomo de halógeno, (2) ciano, (3) alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes y (4) alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes,

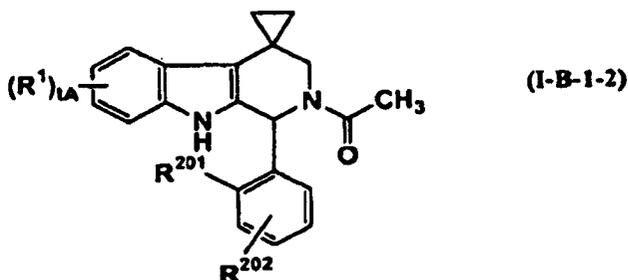
una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que un sustituyente del anillo A^2 se selecciona de (1) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor, (2) isopropoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor, (3) cilopentiloxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor;

el otro sustituyente se selecciona de (1) átomo de flúor, (2) átomo de cloro, (3) ciano, (4) metilo y (5) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 20 3. Compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-2):



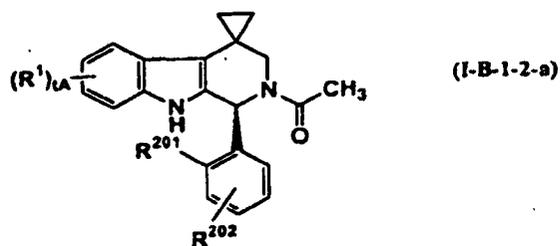
en la que R^{201} es alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o cicloalquilo C3-7 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

- 25 R^{202} es un átomo de halógeno, ciano, alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes o alcoxilo C1-8 que puede tener un sustituyente/sustituyentes;

otros símbolos tienen los mismos significados descritos en la reivindicación 1,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, que es un compuesto representado por la fórmula (I-B-1-2-a):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos en la reivindicación 1 ó 3,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 3 ó 4, en el que R²⁰¹ se selecciona de (1) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor, (2) isopropoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor y (3) ciclopentiloxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor;

R²⁰² se selecciona de (1) átomo de flúor, (2) átomo de cloro, (3) ciano, (4) metilo y (5) metoxilo que puede tener un átomo/átomos de flúor,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, que es

(1) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(2) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(3) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(4) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(5) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(6) 2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(7) 2-acetil-5-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(8) 2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(9) 2-acetil-6-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(10) 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(11) 2-acetil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(12) 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(13) 2-acetil-1-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano]

(14) 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(15) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(16) 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(17) 2-acetil-5-fluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(18) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(19) 2-acetil-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(20) 2-acetil-6-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(21) 2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(22) 2-acetil-6,7-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(23) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

- (24) 2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (25) 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-6-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 5 (26) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (27) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-dimetoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (28) (1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (29) (-)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 10 (30) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (31) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (32) (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (33) (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 15 (34) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (35) 2-acetil-5-cloro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (36) 2-acetil-5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (37) 2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 20 (38) 2-acetil-5-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (39) 2-acetil-1-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (40) 2-acetil-1-[4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (41) 4-(2-acetil-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo,
- (42) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 25 (43) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-fluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (44) 4-(2-acetil-5-fluoro-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano]-1-il)-3-metoxibenzonitrilo,
- (45) 2-acetil-5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (46) 2-acetil-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 30 (47) 2-acetil-5-metoxi-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (48) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6,8-dimetoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (49) 2-acetil-6-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (50) 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 35 (51) 2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (52) (+)-2-acetil-1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (53) (+)-2-acetil-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- (54) (+)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-metoxi-5-metil-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],
- 40 (55) (+)-2-acetil-5-fluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetraidroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano],

(56) (+)-2-acetil-5,6-difluoro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano], o

(57) (+)-2-acetil-5-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano], una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 5 7. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que es un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad provocada por estrés.
- 10 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la enfermedad provocada por estrés es una enfermedad del sistema digestivo provocada por estrés.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la enfermedad del sistema digestivo provocada por estrés es síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- 15 11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y uno o más tipos de agentes seleccionados de fármacos ansiolíticos, fármacos antidepresivos, fármacos anticolinérgicos, reguladores de la función del tracto gastrointestinal, fármacos procinéticos del tracto gastrointestinal, antidiarreicos, purgantes, antagonistas de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de serotonina en combinación.
- 20 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 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 provocada por estrés.
13. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en
- 25 2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano], (1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano], una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
14. Compuesto según la reivindicación 13, que es (1S)-2-acetil-1-(4-cloro-2-metoxifenil)-5-fluoro-1,2,3,9-tetrahydroespiro[beta-carbolin-4,1'-ciclopropano].

FIG. 1

