

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 490**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2010 E 13161013 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2641907**

54 Título: **Preparación de moduladores de receptores 5-HT**

30 Prioridad:

**22.05.2009 US 180569 P**

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

**12.05.2015**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (50.0%)  
1 North Waukegan Road  
North Chicago, IL 60064, US y  
ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WELCH, DENNIE S.;  
AKRITOPOULOU-ZANZE, IRINI;  
BRAJE, WILFRIED;  
DJURIC, STEVAN W.;  
WILSON, NOEL S.;  
TURNER, SEAN C.;  
KRUGER, ALBERT W.;  
RELO, ANA-LUCIA;  
SHEKAR, SHASHANK;  
ZHAO, HONGYU;  
GANDARILLA, JORGE;  
GASIECKI, ALAN F.;  
LI, HUANQIU;  
THOMPSON, CHRISTINA M. y  
ZHANG, MIN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 535 490 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

Preparación de moduladores de receptores 5-HT

5 **Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas**

La presente solicitud de patente reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 61/180.569, presentada el 22 de Mayo de 2009.

10 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a procesos para preparar decahidropirroloazepina condensada con arilo y heteroarilo.

15 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos útiles como agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> o tanto agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>2C</sub> como antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones donde se desea la modulación de 5-HT<sub>2C</sub> o de 5-HT<sub>6</sub> tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, migraña, dolor, epilepsia, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes, disfunción eréctil y otros.

25 Richter, H. *et al.*, "Design, synthesis and evaluation of 2β-alkenyl penam sulfone acids as inhibitors of β-lactamases", J. Med. Chem., vol. 39, n. 19, 1 de enero de 1996, divulga un método para la síntesis de 2β-alkenil penam sulfonas, que son inhibidores de β-lactamasas.

30 El documento de patente US 2006/0014778 describe pirrolo(oxo)isoquinolinas como moduladores de receptores de serotonina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y tales compuestos para uso en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de receptores de serotonina. El documento de patente US 2006/0014778 también divulga procesos para preparar tales pirrolo(oxo)isoquinolinas.

35 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), un neurotransmisor de monoamina y hormona local, se forma mediante la hidroxilación y la descarboxilación del triptófano. La mayor concentración se encuentra en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, estando el resto predominantemente presente en las plaquetas y en el Sistema Nervioso Central (SNC). 5-HT está implicada en una amplia variedad de vías fisiológicas y patofisiológicas. En la periferia, contrae un número de músculos lisos e induce la vasodilatación dependiente del endotelio. En el SNC, se piensa que está implicada en un amplio intervalo de funciones, que incluyen el control del apetito, estado de ánimo, ansiedad, alucinaciones, sueño, vómitos y percepción del dolor.

40 Las neuronas que segregan 5-HT se denominan serotoninérgicas. La función de 5-HT se ejerce en su interacción con neuronas específicas (serotoninérgicas). Se han identificado siete tipos de receptores 5-HT: 5-HT<sub>1</sub> (con los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>), 5-HT<sub>2</sub> (con los subtipos 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>), 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> (con los subtipos 5-HT<sub>5A</sub> y 5-HT<sub>5B</sub>), 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. La mayoría de estos receptores están acoplados a proteínas G que influyen en las actividades de la adenilato ciclasa o la fosfolipasa C<sub>γ</sub>.

45 Las alteraciones en la actividad de los múltiples sistemas de receptores de neurotransmisores (dopamina, serotonina, glutamato, GABA, acetilcolina) han sido implicados en la manifestación de los síntomas de esquizofrenia. La "Hipótesis de Dopamina en Esquizofrenia" más ampliamente aceptada en sus estados de formas más simples que los síntomas positivos de esta patología se refiere a una hiperactividad funcional del sistema dopaminérgico mesolímbico, mientras que los aspectos negativos y cognitivos se pueden adjudicar a una hipoactividad funcional de las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales. Los antipsicóticos atípicos bloquean la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica, controlando de este modo los síntomas positivos, con poco o ningún efecto en el sistema nigroestriatal, llevando a una inducción menor de efectos secundarios extrapiramidales (EPS).

50 Los síntomas negativos y cognitivos primarios de la esquizofrenia reflejan una disfunción de la corteza frontal ("hipofrontalidad"), que se cree que está inducida por un tono disminuido en el campo de la proyección dopaminérgica mesocortical [Davis KL, Kahn RS, Ko G y Davidson M (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and re-conceptualization. Am J Psychiatry 148: 1474 - 86. Weinberger DR y Berman KF (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351: 1495 - 503]. Los agentes que potencian selectivamente los niveles de dopamina en la corteza tienen el potencial para hacer frente a los síntomas negativos de este trastorno. Los antipsicóticos atípicos no tienen eficacia sólida frente a los componentes negativos y cognitivos del síndrome esquizofrénico.

65 La sintomatología esquizofrénica se complica adicionalmente por la presencia de los denominados síntomas negativos secundarios y deterioro cognitivo inducidos por fármacos, que son difíciles de distinguir a partir de los

síntomas negativos y cognitivos primarios [Remington G y Kapur S (2000). Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacol* 148: 3 - 15]. La aparición de los síntomas negativos secundarios no solamente limita la eficacia terapéutica sino que, junto con estos efectos secundarios, también afecta negativamente a la conformidad del paciente.

5 Por lo tanto, se puede hipotetizar que un nuevo enfoque mecanicista que bloquea la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema límbico, pero que no afecta a los campos de proyección del cuerpo estriado y de la glándula pituitaria, y que estimula los campos de proyección frontocortical, proporcionaría un tratamiento eficaz para todas las partes de la patología esquizofrénica, incluyendo sus síntomas positivos, negativos y cognitivos. Además,  
10 se podría esperar que un compuesto selectivo que está básicamente libre de la farmacología auxiliar que caracteriza a los agentes actuales evite una diversidad de efectos secundarios fuera de objetivo que asedian los tratamientos actuales, tales como los efectos secundarios extrapiramidales (EPS) y el aumento de peso.

15 El receptor 5-HT<sub>2C</sub>, denominado anteriormente 5-HT<sub>1C</sub>, es un receptor acoplado a la proteína G, que se acopla a múltiples sistemas efectores celulares que incluyen las vías de la fosfolipasa C, A y D. Se encuentra principalmente en el cerebro y su distribución es particularmente elevada en el plexo coroideo, donde se asume que controla la producción de fluido cerebroespinal [Kaufman MJ, Hirata F (1996) Cyclic GMP inhibits phosphoinositide turnover in choroid plexus: evidence for interactions between second messengers concurrently triggered by 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Neurosci Lett* 206: 153-156]. También se encontraron niveles muy elevados en la corteza retrosplenial, piriforme y entorrinal, núcleo olfatorio anterior, núcleo septal lateral, núcleo subtalámico, amígdalas, parte subículo y ventral de CA3, habénula lateral, pars compacta de la sustancia negra, varios núcleos del tronco cerebral y toda la materia gris de la médula espinal [Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1994). Distribution of the serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor family mRNAs: comparison between 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 23: 163-178]. Una comparación de la distribución del ARNm de 5-HT<sub>2C</sub> con el de la proteína 5-HT<sub>2C</sub> en cerebros de mono y de seres humanos ha revelado la localización tanto pre- como postsináptica [Lopez-Gimenez JF, Mengod G, Palacios JM, Vilario MT (2001) Regional distribution and cellular localization of 5-HT<sub>2C</sub> receptor RNA in monkey brain: comparison with [3H] mesulergine binding sites and choline acetyltransferase mRNA. *Synapse* 42: 12-26].

30 Se anticipa que la modulación del receptor 5-HT<sub>2C</sub> mejorará trastornos tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, déficits cognitivos por esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno bipolar, migraña, epilepsia, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes, disfunción sexual/disfunción eréctil, trastornos del sueño, psoriasis, enfermedad de Parkinson, afecciones y trastornos con dolor, y lesiones en la médula espinal, dejar de fumar, hipertensión ocular y enfermedad de Alzheimer. También se muestra que los moduladores del receptor 5-HT<sub>2C</sub> son útiles en la modulación de la función de la vejiga, que incluye la prevención o  
35 el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Se espera que la modulación del receptor 5-HT<sub>6</sub> mediante sustancias adecuadas mejore determinados trastornos que incluyen disfunciones cognitivas, tales como déficit de memoria, cognitivo y de aprendizaje asociados con la enfermedad de Alzheimer, declive cognitivo relacionado con la edad y deterioro cognitivo leve, síndrome del trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo Circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales tales como Síndrome del Intestino Irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como apoplejía, traumatismo espinal o de la cabeza y lesiones en la cabeza, tales como hidrocefalia, adicción a fármacos y obesidad.

Aún existe una necesidad en desarrollo de proporcionar compuestos que tengan afinidad y selectividad elevadas para el receptor 5-HT<sub>6</sub>. En particular, los compuestos deberían tener baja afinidad por los receptores adrenérgicos, tales como el receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, receptores de histamina, tales como el receptor H<sub>1</sub>, y receptores dopaminérgicos, tales como el receptor D<sub>2</sub>, para evitar o reducir efectos secundarios asociados con la modulación de estos receptores, tales como hipotensión postural, taquicardia refleja, potenciación del efecto antihipertensivo de prazosina, terazosina, doxazosina y labetalol o mareo asociado con el bloqueo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aumento de peso, sedación, somnolencia o potenciación de fármacos depresores centrales asociada con el bloqueo del receptor H<sub>1</sub>, o trastorno del movimiento extrapiramidal, tal como distonía, parkinsonismo, acatisia, disquinesia tardía o síndrome del conejo, o efectos endocrinos, tales como elevación de la prolactina (galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, disfunción sexual en machos), asociada con el bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

60 La presente invención proporciona procesos para preparar compuestos que tienen afinidad por el receptor 5-HT<sub>2C</sub> o 5-HT<sub>6</sub> o por los receptores tanto 5-HT<sub>2C</sub> como 5-HT<sub>6</sub>, permitiendo de este modo el tratamiento de trastornos relacionados con o afectados por los receptores 5-HT<sub>2C</sub> o 5-HT<sub>6</sub> o por los receptores tanto 5-HT<sub>2C</sub> como 5-HT<sub>6</sub>.

### Sumario de la invención

65 La invención se refiere a procesos para preparar decahidropirroloazepina condensada con arilo y heteroarilo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos que tienen la fórmula (1-5), como se adjunta en la reivindicación 1. La invención también se refiere a procesos para preparar compuestos que tienen las fórmulas (7-1) y (7-2) tal como se adjunta en las reivindicaciones 2-4. La invención se refiere adicionalmente a los procesos tal como se adjunta en las reivindicaciones 5-14.

Estos y otros objetos de la invención se describen en los siguientes párrafos. No se debería considerar que estos objetos reducen el alcance de la invención.

### Breve descripción de las figuras

Las figuras se refieren a aspectos de la divulgación que no forman parte de la invención tal como se reivindica.

La Figura 1A muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la dosis del Ejemplo 115 en la atenuación del efecto de la fenciclidina (PCP). Las ratas se trataron con el vehículo, PCP o una dosis del Ejemplo 115 seguido de fenciclidina. El eje X representa el régimen de dosificación, y el eje Y representa la actividad de acuerdo con lo registrado por la distancia recorrida por los animales de ensayo durante el periodo de tiempo del experimento.

La Figura 1B muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la dosis del Ejemplo 115 en la atenuación del efecto de la fenciclidina (PCP). Las ratas se trataron con el vehículo, PCP o una dosis del Ejemplo 115 seguido de fenciclidina. El eje X representa el curso de tiempo del experimento, y el eje Y representa la distancia recorrida en el período de tiempo de 5 minutos.

La Figura 2 muestra una representación gráfica de la mejora dependiente de la dosis en puntuaciones de evitación inhibitoria de 24 horas en ratones después del tratamiento con el compuesto de ensayo (Ejemplo 115) seguido del tratamiento con MK-801. Los animales se trataron con el vehículo o con el Ejemplo 115 seguido del vehículo o MK-801. El eje X representa el régimen de dosificación en el día de la exposición a la afección y los mismos grupos de ensayo 24 horas más tarde, y el eje Y representa el tiempo de espera para cruzar al lado castigado.

La Figura 3 muestra una representación gráfica de la mejora dependiente de la dosis en puntuaciones de evitación inhibitoria en 5 ensayos en crías de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) después de tratamiento agudo con el compuesto de ensayo (Ejemplo 115). El eje X representa la dosis del compuesto de ensayo, y el eje Y representa el tiempo de espera de transferencia total del ensayo 2 al ensayo 5 para cruzar hacia el lado castigado.

La Figura 4A muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 44 que atenúan el efecto de fenciclidina (PCP). Los ratones se trataron con vehículo, d-anfetamina o una dosis del Ejemplo 44 seguido de PCP. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa los recuentos de actividad para un período de tiempo de 5 minutos.

La Figura 4B muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 44 que atenúan el efecto de la fenciclidina (PCP). Los ratones se trataron con vehículo, d-anfetamina o una dosis del Ejemplo 44 seguido de PCP. La Figura 4B muestra los recuentos de actividad total después de la inyección de PCP para los diferentes grupos.

La Figura 5A muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 106 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 106 seguido de AMP. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa los recuentos de actividad para un periodo de tiempo de 5 minutos.

La Figura 5B muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 106 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 106 seguido de AMP. La Figura 5B muestra los recuentos de actividad total después de la inyección de AMP para los diferentes grupos.

La Figura 6A muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 115 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 115 seguido de AMP. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa los recuentos de actividad para un periodo de tiempo de 5 minutos.

La Figura 6B muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 115 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 115 seguido de AMP. La Figura 6B muestra los recuentos de actividad total después de la inyección de AMP para los diferentes grupos.

La Figura 7A muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 158 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 158 seguido de AMP. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa los recuentos de actividad para un periodo de tiempo de 5 minutos.

La Figura 7B muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 158 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 158 seguido de AMP. La Figura 7B muestra los recuentos de actividad total después de la inyección de AMP para los diferentes grupos.

La Figura 8A muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 225 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del

Ejemplo 225 seguido de AMP. El eje X representa el tiempo (minutos), y el eje Y representa los recuentos de actividad para un periodo de tiempo de 5 minutos.

La Figura 8B muestra una representación gráfica de los efectos dependientes de la concentración del Ejemplo 225 que atenúan el efecto de d-anfetamina (AMP). Los ratones se trataron con vehículo, AMP o una dosis del Ejemplo 225 seguido de AMP. La Figura 8B muestra los recuentos de actividad total después de la inyección de AMP para los diferentes grupos.

La Figura 9A muestra una representación gráfica de las respuestas evitadas en respuesta a la evitación condicionada en ratas después de la administración aguda del Ejemplo 115. El eje X indica la dosificación, y el eje Y muestra el número de este tipo de respuesta.

La Figura 9B muestra una representación gráfica de las respuestas escapadas en respuesta a la evitación condicionada en ratas después de la administración aguda del Ejemplo 115. El eje X indica la dosificación, y el eje Y muestra el número de este tipo de respuesta.

La Figura 9C muestra una representación gráfica de las respuestas falladas en respuesta a la evitación condicionada en ratas después de la administración aguda del Ejemplo 115. El eje X indica la dosificación, y el eje Y muestra el número de este tipo de respuesta.

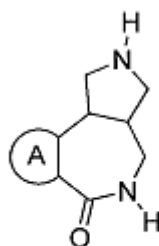
La Figura 10A muestra una representación gráfica de las respuestas evitadas en respuesta a la evitación condicionada en ratas después de la administración aguda del Ejemplo 158. El eje X indica la dosificación, y el eje Y muestra el número de este tipo de respuesta.

La Figura 10B muestra una representación gráfica de las respuestas escapadas en respuesta a la evitación condicionada en ratas después de la administración aguda del Ejemplo 158. El eje X indica la dosificación, y el eje Y muestra el número de este tipo de respuesta.

La Figura 10C muestra una representación gráfica de las respuestas falladas en respuesta a la evitación condicionada en ratas después de la administración aguda del Ejemplo 158. El eje X indica la dosificación, y el eje Y muestra el número de este tipo de respuesta.

**Descripción detallada**

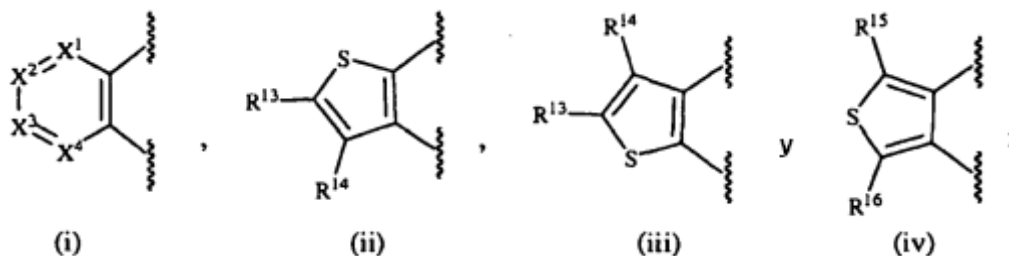
La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de fórmula (1-5)



(1-5)

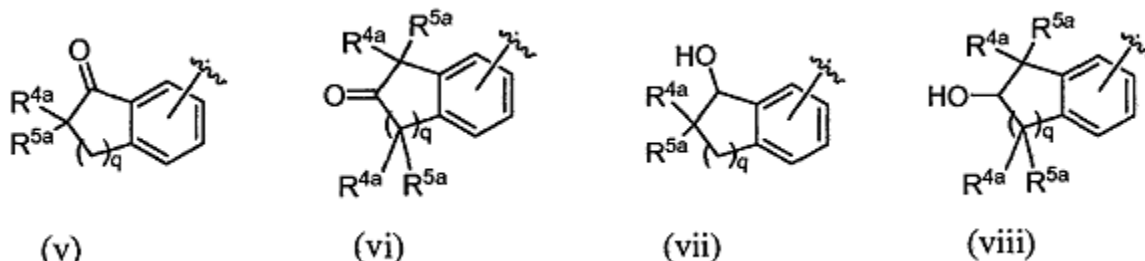
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

A se selecciona entre el grupo que consiste en



X<sup>1</sup> es N o CR<sup>9</sup>.  
 X<sup>2</sup> es N o CR<sup>10</sup>.  
 X<sup>3</sup> es N o CR<sup>11</sup>.  
 X<sup>4</sup> es N o CR<sup>12</sup>.  
 con la condición de que solamente uno o dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, o X<sup>4</sup> pueden ser N;  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, -G<sup>1</sup>, -G<sup>2</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -

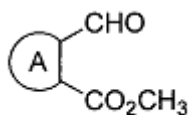
5 S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)G<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>C(O)R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>-(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>SR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>O(R<sup>1a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>, -CR<sup>4a</sup>=CR<sup>5a</sup>-G<sup>1</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>2</sup>, -CR<sup>4a</sup>=CR<sup>5a</sup>-G<sup>2</sup>, -CR<sup>6a</sup>=C(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>, cianoalquilo, haloalquilo, (v), (vi), (vii) o (viii); donde



10 R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo G<sup>1</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, o -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>2</sup>;  
 R<sup>2a</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo, G<sup>1</sup>, o -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>;  
 R<sup>6a</sup> es alquilo o haloalquilo;  
 R<sup>7a</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;  
 15 R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;  
 G<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente arilo o heteroarilo donde cada G<sup>1</sup> está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, halógeno, ciano, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -SR<sup>1b</sup>, -S(O)R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>,  
 20 -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -C(OH)[(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4b</sup>]<sub>2</sub>, -CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)-OC(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), cianoalquilo, y haloalquilo;  
 25 G<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalquenoilo, o heterociclo sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo alquinilo halógeno, ciano, oxo, -SR<sup>1b</sup>, -S(O)R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)O(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)-NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), cianoalquilo, y haloalquilo;  
 30 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;  
 R<sup>1b</sup> y R<sup>3b</sup> en cada caso son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;  
 R<sup>2b</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo, o haloalquilo;  
 R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup>, at en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;  
 m, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;  
 G<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico unido al resto carbonilo adyacente a través de un átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo;  
 40 q es 1 o 2; o  
 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

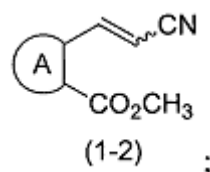
45 que comprende las etapas de:

(a) tratar un compuesto de fórmula (1-1)



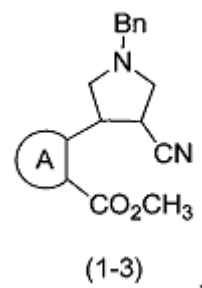
(1-1)

con (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (1-2)



5

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-2) con N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de un ácido en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (1-3)



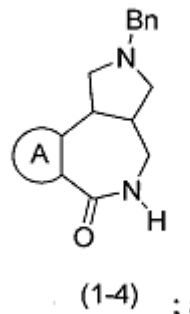
10

donde

Bn es bencilo;

(c) reducir un compuesto de fórmula (1-3) en presencia de níquel Raney® en una mezcla de amoníaco en metanol para proporcionar un compuesto de fórmula (1-4)

15



y

(d) retirar el resto de bencilo de un compuesto de fórmula (1-4) mediante

20

(i) hidrogenación catalítica en presencia de hidróxido de paladio (II) sobre carbono, calentado opcionalmente en un disolvente o

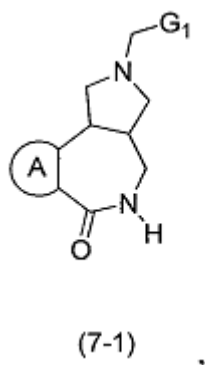
(ii) un proceso de hidrogenación de transferencia usando 1,4-ciclohexadieno o formiato de amonio en presencia de un catalizador y ácido acético en un disolvente opcionalmente calentado,

25

para proporcionar un compuesto de fórmula (1-5).

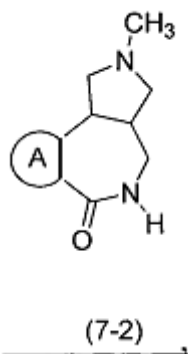
En una realización, el proceso de la invención puede comprender adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-5) con un aldehído de fórmula G<sup>1</sup>-CHO en presencia de una resina de cianoborohidruro macroporosa y ácido acético en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7-1)

30



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A y G<sub>1</sub> son como se han definido anteriormente.

- 5 En otra realización, el proceso de invención puede comprender adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-5) con formaldehído presencia de una resina de cianoborohidruro macroporosa y ácido acético en un disolvente, para proporcionar un compuesto de fórmula (7-2)



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es como se ha definido anteriormente.

En una realización adicional, el proceso de la invención puede comprender adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-5) con formaldehído en presencia de sodium cianoborohidruro sódico en tampón de acetato metanólico, para proporcionar un compuesto de fórmula (7-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es como se ha definido anteriormente.

- 20 En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, el disolvente usado en la etapa (a) puede ser tolueno.
- En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, el ácido usado en la etapa (b) puede ser ácido trifluoroacético.

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, el disolvente usado en la etapa (b) puede ser diclorometano.

- 25 En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, un compuesto de fórmula (1-3) se puede tratar adicionalmente con metóxido sódico en metanol.

30 En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, el disolvente usado en la etapa (d)(i) puede ser metanol, el catalizador usado en la etapa (d)(ii) puede ser paladio al 10 % sobre carbono, y el disolvente usado en la etapa (d)(ii) puede ser etanol.

- 35 En una realización del proceso de acuerdo con la invención, donde un compuesto de fórmula (1-5) se hace reaccionar con un aldehído de fórmula G<sup>1</sup>-CHO o con formaldehído en presencia de una resina de cianoborohidruro macroporosa y ácido acético en un disolvente, para proporcionar compuestos de fórmula (7-1) o de fórmula (7-2), respectivamente, el disolvente usado puede ser etanol.

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, donde un compuesto de fórmula (1-5) se hace



reaccionar con un aldehído de fórmula  $G^1-CHO$  o con formaldehído en presencia de una resina de cianoborohidruro macroporosa y ácido acético en un disolvente, para proporcionar compuestos de fórmula (7-1) o de fórmula (7-2), respectivamente, la mezcla de reacción se calienta a o a aproximadamente  $65\text{ }^\circ\text{C}$  de 4 a 24 horas.

5 En diversas realizaciones, la presente invención proporciona al menos una variable que se produce más de una vez en cualquier sustituyente o en los compuestos preparados con los procesos de la presente invención o cualquier otra fórmula en el presente documento. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos, que se pueden aislar a partir de una  
10 mezcla de reacción.

#### a. Definiciones

15 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alqueniilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-  
20 propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-buteniilo, 4-penteniilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo, y 3-deceniilo.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi,  
25 y hexiloxi.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo,  
30 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" o "alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo  $C_{1-3}$ " se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, y *n*-decilo.

40 El término "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, y similares.

45 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  y  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ .

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

55 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a fenilo o a un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado con un cicloalqueniilo monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico está unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del sistema de anillo bicíclico. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos.

60 El término "carbonilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo  $-C(=O)-$ .

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo  $-CN$ .

65 El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ciano, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilenilo, tal como se define en el

presente documento. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalqueno" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 10 carbonos, que contiene 1 o 2 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, y cicloocteno.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado con un anillo de cicloalquilo monocíclico, o un sistema de anillo monocíclico con puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno que contiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los cicloalquilos tricíclicos se ejemplifican mediante un cicloalquilo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes de los sistemas de anillo están unidos por un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos, y están unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a Cl, Br, I, o F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados con halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoro-pentilo, y trifluoropropilo tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o uno, dos, tres, o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico de la presente invención pueden estar sustituidos sin sustituir y están conectados con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los sistemas de anillo.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-

dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiraniilo, y tritianiilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un monocíclico cicloalqueno, o un heterociclo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillo de heterociclo monocíclico con puente en el que dos átomos no adyacentes del anillo están unidos por un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzopiraniilo, benzotiopiraniilo, cromaniilo, 2,3-dihidrobenzofuraniilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, azabicyclo[2.2.1]heptilo (que incluye 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 2,3-dihidro-1*H*-indoliilo, isoindoliniilo, octahidrociclopenta[*c*]pirroliilo, octahidropirrolpiridinilo, y tetrahidroisoquinoliniilo. Los heterociclos tricíclicos están ejemplificados mediante un heterociclo bicíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[*b*]furano, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano), y oxa-adamantano (2-oxabicyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos están conectados con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los anillos, y pueden estar sin sustituir o sustituidos.

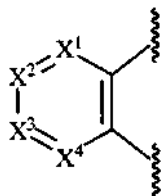
El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto =O.

## b. Compuestos

Los compuestos preparados con los procesos de la presente invención tienen la fórmula (1-5), (7-1) o (7-2) como se ha descrito anteriormente.

Los valores en particular de los grupos variables en los compuestos de estas fórmulas son como sigue a continuación. Dichos valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o en lo sucesivo en el presente documento.

En una realización, A es (i).



(i)

En una realización, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son N o CR<sup>9</sup>, CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>, o CR<sup>12</sup>, respectivamente, con la condición de que solamente uno o dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> sea N.

En una realización, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CR<sup>9</sup>, CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>, y CR<sup>12</sup>, respectivamente.

En una realización, X<sup>1</sup> es N, y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CR<sup>10</sup>, CR<sup>11</sup>, y CR<sup>12</sup>, respectivamente.

En una realización, X<sup>2</sup> es N, y X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CR<sup>9</sup>, CR<sup>11</sup>, y CR<sup>12</sup>, respectivamente.

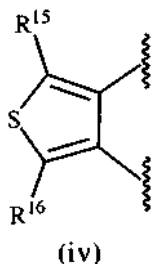
En una realización, X<sup>3</sup> es N, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son CR<sup>9</sup>, CR<sup>10</sup>, y CR<sup>12</sup>, respectivamente.

En una realización, X<sup>4</sup> es N, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CR<sup>9</sup>, CR<sup>10</sup>, y CR<sup>11</sup>, respectivamente.

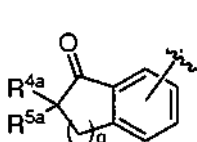
En una realización, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, -G<sup>1</sup>, -G<sup>2</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)G<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>2</sup>, -CR<sup>4a</sup>=CR<sup>5a</sup>-G<sup>2</sup>, -CR<sup>6a</sup>=C(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub> cianoalquilo, haloalquilo, (v), (vi), (vii) o (viii); donde



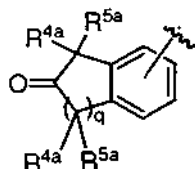
En una realización, A es (iv).



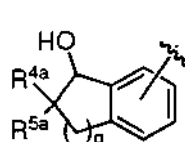
- 5 En una realización,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano,  $-G^1$ ,  $-G^2$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)G^3$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)S(O)_2(R^{2a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ ,  $-CR^{4a}=CR^{5a}-G^1$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ ,  $-CR^{4a}=CR^{5a}-G^2$ ,  $-CR^{6a}=C(R^{7a})_2$ , cianoalquilo, haloalquilo, (v), (vi), (vii) o (viii); donde



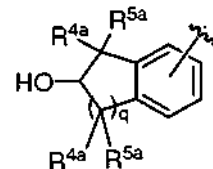
(v)



(vi)



(vii)



(viii)

- 15  $R^{1a}$  y  $R^{3a}$ , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $G^1$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ ,  $G^2$ , o  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ ;  $R^{2a}$ , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $G^1$ , o  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ ;  $R^{6a}$  es alquilo o haloalquilo;  $R^{7a}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;  $G^3$  es un anillo heterocíclico unido al resto carbonilo adyacente a través de un átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo; y q es 1 o 2.
- 20 En otra realización,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o halógeno. En una realización adicional,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

25 En otra realización,  $Y^1$  es  $CR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)$  u  $O$ .

En otra realización,  $Y^1$  es  $NR^{17}$ .

En una realización,  $Y^2$  es  $NR^{20}$ ,  $CR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)$ , o  $S(O)_n$ .

30 En otra realización,  $Y^2$  es  $NR^{20} C(O)$ , o  $CR^{18}R^{19}$ .

En una realización,  $Y^3$  es  $NR^{17}$ ,  $CR^{18}R^{19}$ ,  $C(O)$ , o  $S(O)_n$ .

En otra realización,  $Y^3$  es  $NR^{17}$ ,  $CR^{18}R^{19}$  o  $C(O)$ .

35 En una realización,  $Y^1$  es  $C(O)$ ,  $Y^2$  es  $NR^{20}$ , e  $Y^3$  es  $CR^{18}R^{19}$ .

En otra realización,  $Y^1$  es  $C(O)$ ,  $Y^2$  es  $NCH_3$ , e  $Y^3$  es  $CH_2$ .

40 En una realización adicional,  $Y^1$  es  $C(O)$ ,  $Y^2$  es  $NH$ , e  $Y^3$  es  $CH_2$ .

En una realización,  $Y^1$  es  $CR^{18}R^{19}$ ,  $Y^2$  es  $NR^{20}$ , e  $Y^3$  es  $C(O)$ .

En una realización adicional,  $Y^1$  es  $CH_2$ ,  $Y^2$  es  $NH$ , e  $Y^3$  es  $C(O)$ .

45 En una realización,  $Y^1$  es  $NR^{17}$ ,  $Y^2$  es  $C(O)$ , e  $Y^3$  es  $CR^{18}R^{19}$ .

En una realización adicional,  $Y^1$  es  $NH$ ,  $Y^2$  es  $C(O)$ , e  $Y^3$  es  $CH_2$ .

50 En una realización,  $Y^1$  es  $CR^{18}R^{19}$ ,  $Y^2$  es  $C(O)$ , e  $Y^3$  es  $NR^{17}$ .

En una realización adicional, Y<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> es C(O), e Y<sup>3</sup> es NH.

En una realización, Y<sup>1</sup> es S(O)<sub>n</sub>, donde n es 2, Y<sup>2</sup> es NR<sup>20</sup>, e Y<sup>3</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

5 En una realización adicional, Y<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> es NH, e Y<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>.

En una realización, Y<sup>1</sup> es C(O), e Y<sup>2</sup> e Y<sub>3</sub> son cada uno CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

En otra realización, Y<sup>1</sup> es C(O), e Y<sup>2</sup> e Y<sub>3</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>.

10 En una realización, Y<sup>1</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Y<sup>2</sup> es NR<sup>20</sup>, e Y<sup>3</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

En otra realización, Y<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> es NR<sup>20</sup>, e Y<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>.

15 En una realización adicional, Y<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> es NR<sup>20</sup>, e Y<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>; donde R<sup>20</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, haloalquilo, -C(O)-G<sup>1</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>-G<sup>1</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>, y -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>.

En aún otra realización adicional, Y<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, Y<sup>2</sup> es NR<sup>20</sup>, e Y<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>; donde R<sup>20</sup> es -S(O)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>, donde n y G<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente.

20 En una realización, Y<sup>1</sup> es NR<sup>17</sup>, e Y<sup>2</sup> e Y<sub>3</sub> son cada uno CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

En otra realización, Y<sup>1</sup> es NH, e Y<sup>2</sup> e Y<sub>3</sub> son cada uno CH<sub>2</sub>.

25 En una realización, Y<sup>1</sup> es O, Y<sup>2</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, e Y<sup>3</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

En otra realización, Y<sup>1</sup> es O, Y<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>, e Y<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>.

En una realización, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> en conjunto son CR<sup>18</sup>=CR<sup>19</sup>, e Y<sup>3</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

30 En una realización adicional, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> en conjunto son CH=CH, e Y<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>.

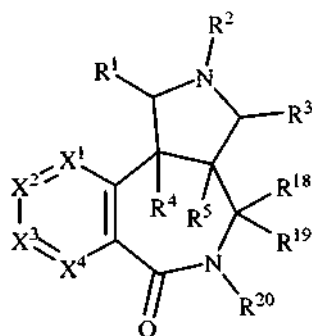
En una realización, Y<sup>1</sup> es CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, e Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> en conjunto son CR<sup>18</sup>=CR<sup>19</sup>.

35 En otra realización, Y<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, e Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> en conjunto son CH=CH.

En una realización, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, e Y<sup>3</sup> son cada uno CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>.

En otra realización, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, e Y<sup>3</sup> son cada uno CH<sub>2</sub>.

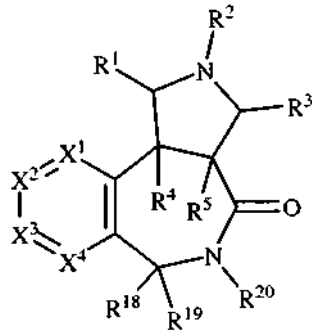
40 En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

45 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, y X<sup>4</sup> son como se han descrito anteriormente.

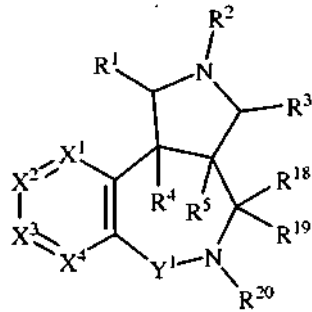
En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ib):



(Ib)

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , y  $X^4$  son como se han descrito anteriormente.

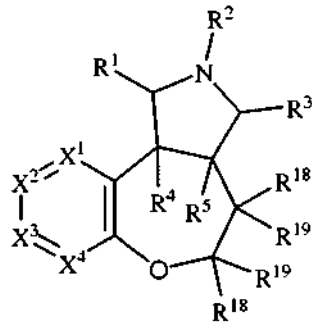
5 En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ic):



(Ic)

10 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , y  $X^4$  son como se han descrito anteriormente e  $Y^1$  es  $S(O)_2$  o  $CR^{18}R^{19}$ .

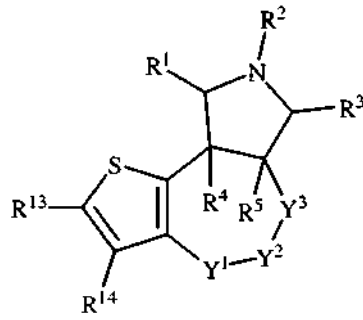
En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Id):



(Id)

15 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , y  $X^4$  son como se han descrito anteriormente.

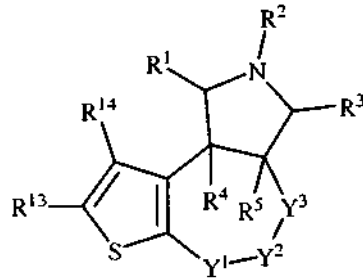
En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ie):



(Ie)

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, e Y<sup>3</sup> son como se han descrito anteriormente.

5 En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (If):

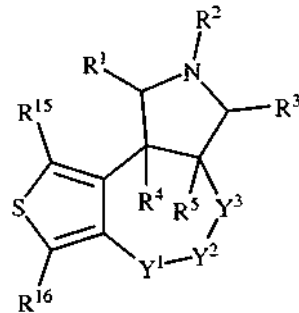


(If)

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, e Y<sup>3</sup> son como se han descrito anteriormente.

10

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ig):

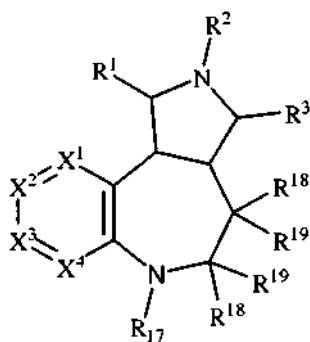


(Ig)

15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, e Y<sup>3</sup> son como se han descrito anteriormente.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (Ih):

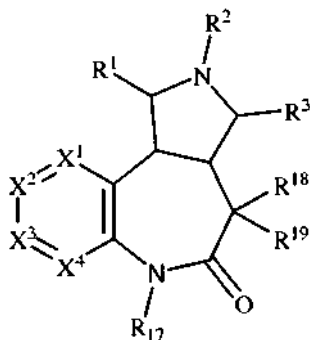




(Ih)

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , y  $X^4$  son como se han descrito anteriormente.

- 5 En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir compuestos de fórmula (li):



(li)

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , y  $X^4$  son como se han descrito anteriormente.

- 10 Las realizaciones específicas de compuestos que se pueden preparar con los procesos de la invención incluyen, pero no se limitan a:

- 15 *trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*cis*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*cis*-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(3,5-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(2,5-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
20 *trans*-2-(2,4-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(3,4-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(3-metilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(2,3-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
25 *trans*-2-(3-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(2-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(2,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(3-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(2-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
30 *trans*-2-(3-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(2-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
3-(*trans*-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-2(3H)-il)metil)benzonitrilo;  
*trans*-2-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
35 *cis*-2-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*cis*-2-(3-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*cis*-2-(3-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*cis*-2-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
(3aR,10bS)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

*trans*-2-bencil-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
(3aR,10bS)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
5 *trans*-2-bencil-10-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-7-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-7-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-9-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-9-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
10 *trans*-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8,9-dicloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
15 *cis*-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
(3aS,10bS)-2-bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-9-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-9-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
20 *trans*-2-bencil-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*cis*-2-bencil-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
3-((6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-2(3H)-il)metil)benzoato de *trans*-metilo;  
*trans*-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
25 *trans*-2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(2-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
30 *trans*-2-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(naftalen-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-m-tolil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-p-tolil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
35 *trans*-2-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-estiril-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-fenetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de *trans*-metilo;  
40 *trans*-10-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-9-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-7-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotieno[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona;  
45 *trans*-2-bencil-8,10-dimetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotieno[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona;  
*trans*-8,10-dimetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10H)-ona  
*trans*-8-bencil-6,6a,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-e]tieno[3,2-c]azepin-4(5H)-ona;  
*trans*-2-bencil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
50 *trans*-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-6,6a,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-e]tieno[3,2-c]azepin-4(5H)-ona;  
(3aS,10bS)-2-bencil-8,10-difluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
(3aR,10bS)-8,10-difluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
55 (3aS,10bS)-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-7-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
(3aS,10bS)-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
(3aR,10bR)-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8-hidroxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
60 *trans*-2-bencil-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8-(3-fluorofenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8-((S)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8-fenetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(piperidina-1-carbonil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
65 *trans*-8-fenetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-fluorofenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

- trans-N,2-dimetil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida;*  
*trans-2-metil-6-oxo-N-fenetil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida;*  
*trans-2-metil-6-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenetil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-*  
*carboxamida;*
- 5 *trans-2-metil-6-oxo-N-fenil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida;*  
*2-bencil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de trans-metilo;*  
*cis-2-bencil-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-2-metil-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 10 *trans-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(3-isobutoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*cis-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-2-bencil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(2-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 15 *trans-8-(4-isopropilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(4-etilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-2-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-amino-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*cis-8-amino-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 20 *trans-2-metil-8-(piridin-3-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*cis-8-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(3-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 25 *trans-8-(2-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-((S)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-((R)-1-feniletoksi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-9-bencil-7,7a,8,9,10,10a-hexahidropirido[2,3-e]pirrolo[3,4-c]azepin-5(6H)-ona;*  
*trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,4-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 30 *trans-7,7a,8,9,10,10a-hexahidropirido[2,3-e]pirrolo[3,4-c]azepin-5(6H)-ona;*  
*trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-((S)-1-feniletoksi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 35 *(3aS,10bS)-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aR,10bR)-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aS,10bS)-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aR,10bR)-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aS,10bS)-8,10-difluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 40 *trans-8-(2-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-sec-butoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-isobutoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(ciclohexilmetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(2,6-difluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 45 *trans-8-(isopentiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-sec-butoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(isopentiloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-isobutoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(2-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 50 *trans-8-(3-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(4-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(piridin-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 55 *(3aR,10bS)-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aS,10bR)-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aR,10bS)-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*(3aS,10bR)-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(2-metoxifenetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 60 *trans-8-(tiofen-3-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-2-metil-8-(3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-*  
*6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-8-(benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*
- 65 *trans-8-isopropil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*  
*trans-2-metil-8-(2-metilprop-1-enil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;*

- trans*-3-(2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-8-il)benzaldehído;  
 (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 5 *trans*-8-ciclopentenil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(5-metilfuran-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-ciclohexil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-ciclopentil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 10 (3aS,10bS)-8-(2-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3,5-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(2,6-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3,4-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(4-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 15 (3aS,10bS)-8-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-metil-8-(2,3,6-trifluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 20 *trans*-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bS)-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bR)-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-metil-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 25 (3aR,10bR)-2-metil-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*N,N*-dimetil-3-(*trans*-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzamida;  
*trans*-8-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 clorhidrato de *trans*-8-(3-acetilfenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 30 *trans*-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-(1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 3-(*trans*-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzonitrilo;  
 3-(*trans*-2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzonitrilo;  
*trans*-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 35 *trans*-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(4-fluorofenoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-isobutil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 40 *trans*-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-((S)-1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-((R)-1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-(etilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 45 *trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(3-(etilsulfonyl)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona;  
*trans*-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona;  
 50 *trans*-1,2,3,3a,4,5,8,9,10,11-decahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona;  
 (3aR,10bS)-9-metoxi-2,3,3a,4,5,10b-hexahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol-6(1*H*)-ona;  
*trans*-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-2-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 55 (3aS,10bS)-8-(2-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
*trans*-8-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(ciclopilmetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona; o  
 60 *cis*-8-fluoro-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona.

Los compuestos que se pueden preparar con los procesos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones tal como se define en las Recomendaciones IUPAC de 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Se pueden preparar diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos con los procesos de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen

enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos que se describen aquí se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro a partir del agente auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas para cromatografía quiral o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Otra realización de la presente invención, por lo tanto, se refiere a un proceso para preparar (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona que comprende:

- (a) combinar ácido dibenzoil-D-tartárico (1,05 equivalentes) y metanol;
- (b) añadir una solución de *trans*-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona (0,10-0,15 equivalentes) en metanol;
- (c) sembrar la solución con (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona que se obtienen en lotes más pequeños de la misma secuencia aumentando repetitivamente el exceso enantiomérico en pasajes sucesivos;
- (d) añadir lentamente la *trans*-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona adicional (0,85-0,90 equivalentes) disuelta en metanol; y
- (e) agitar la mezcla resultante durante un periodo de tiempo dando como resultado la cristalización y el aislamiento del dibenzoil-D-tartrato de (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona cristalino.

Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso para preparar (3aS,10bS)-8-hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona que comprende:

- (a) combinar acetato de paladio (II) (0,04 equivalentes), 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (0,05 equivalentes), carbonato de cesio (1,5 equivalentes) y (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona (1 equivalente);
- (b) añadir una solución de alcohol bencilico (20 equivalentes) en tolueno a la mezcla de acetato de paladio (II), 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo, carbonato de cesio y (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;
- (c) aislar (3aS,10bS)-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;
- (d) combinar (3aS,10bS)-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona con el catalizador JM UK N° 3 (base seca de un 10 por ciento en peso, catalizador en agua al 50 > 9 %) y metanol e hidrogenar la mezcla de 5 minutos a 24 horas; y
- (e) aislar (3aS,10bS)-8-hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona.

Pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente divulgación.

En el presente documento se contemplan diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se designan como con configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan como con configuración *cis* o *trans*.

Se debe entender que los compuestos desvelados en el presente documento pueden presentar el fenómeno de tautomería.

Por lo tanto, los dibujos de fórmulas dentro de la presente memoria descriptiva pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas. Se debe entender que la presente divulgación incluye cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no va a estar limitada simplemente a una cualquiera de las formas tautoméricas o estereoisoméricas usadas dentro de la nomenclatura de los compuestos o los dibujos de las fórmulas.

### c. Datos Biológicos

Los datos biológicos proporcionados en lo sucesivo no pertenecen al alcance of de la invención y se proporcionan simplemente como una divulgación.

Para determinar la eficacia de los compuestos que se describen aquí, estos compuestos se pueden evaluar en un ensayo de unión a radioligandos para el sitio agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina humana, el receptor 5-HT<sub>6</sub> humano o modelos *in vitro* de la función celular.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los Datos Biológicos que siguen a continuación son: BSA para albúmina de suero bovino; CHO para ovario de hámster Chino; DMEM para medio de Eagle modificado con Dulbecco; dFCS para suero dializado de ternera fetal; DMSO para dimetilsulfóxido; EDTA para ácido etilendiamintetraacético; FLIPR para lector de placas por formación de imágenes fluorométricas; HEPES para ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico; ip para intraperitoneal; PBS para solución salina tamponada con fosfato; PEI para polietilenimina; rpm para la revoluciones por minuto; RPMI para Roswell Park Memorial Institute; sc para subcutáneo; Tris para tris(hidroximetil)aminometano; y Tris-Cl para clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano.

**(i) Ensayo de Unión a Radioligandos del Receptor 5-HT<sub>2C</sub> Humano**

La afinidad de los compuestos para el sitio agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> en células CHO transfectadas se determinó en un ensayo de unión a radioligandos básicamente como se describe en Bryant, H. U., et al., Life Sciences (1996) 59 (15), 1259-1268. De forma resumida, se incubaron homogeneizados de membrana celular con 40 µg de proteína durante 15 minutos a 37 °C con [<sup>125</sup>I](±)(1-(4-yodo-2,5-dimetoxifenil)isopropilamina 0,2 nM (DOI) con o sin compuestos de ensayo en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y BSA al 0,3 %. La unión no específica se determinó en presencia de (±) DOI 10 µM. La cantidad unión se determinó por cuantificación de la radiactividad con un contador de centelleo. Las Cl<sub>50</sub> se determinaron a partir de una curva convencional del compuesto de referencia (±) DOI. Las Ki, como se muestran en la Tabla 1, se derivaron a partir de las Cl<sub>50</sub> en el método convencional.

*Tabla 1. Unión a Radioligandos del Sitio Agonista de 5-HT<sub>2C</sub>*

Ejemplo	Ki (µM)	Ejemplo	Ki (µM)	Ejemplo	Ki (µM)
<b>2</b>	0,022	<b>47</b>	0,0061	<b>62</b>	0,0082
<b>8</b>	0,093	<b>48</b>	0,022	<b>63</b>	0,14
<b>12</b>	0,32	<b>49</b>	0,17	<b>64</b>	1
<b>14</b>	0,59	<b>51</b>	0,11	<b>65</b>	0,053
<b>16</b>	0,56	<b>52</b>	0,86	<b>66</b>	0,29
<b>20</b>	0,26	<b>53</b>	0,0081	<b>67</b>	0,043
<b>27</b>	0,21	<b>54</b>	0,0091	<b>68</b>	0,01
<b>28</b>	0,014	<b>55</b>	0,0091	<b>69</b>	0,048
<b>29</b>	0,07	<b>56</b>	0,07	<b>70</b>	0,036
<b>30</b>	0,0034	<b>57</b>	0,026	<b>71</b>	0,015
<b>38</b>	0,0086	<b>58</b>	0,031	<b>72</b>	0,065
<b>44</b>	0,0095	<b>59</b>	0,21	<b>96</b>	0,38
<b>45</b>	0,0069	<b>60</b>	0,044		
<b>46</b>	0,011	<b>61</b>	0,0064		

**(ii) Ensayo Funcional de 5-HT<sub>2C</sub> Humano en Células 1321N1**

La actividad funcional se determinó mediante el ensayo del efecto de los compuestos sobre los niveles de calcio intracelular en células 1321N1 transfectadas de forma estable con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos 50.000 células/pocillo y se cultivaron durante una noche en el medio de cultivo tisular (DMEM con Glutamax I (Invitrogen), que contenía dFCS al 10 %, 50 µg/ml de Gentamicina, 400 µg/ml de Geneticina) a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 7 %. El medio de cultivo se reemplazó por medio sin dFCS durante una incubación de una noche. Las células se cargaron con un tinte fluorescente sensible al calcio en presencia de probenidol al 1 % de acuerdo con el protocolo del fabricante (Fluo4 AM, Molecular Devices). Diluciones del compuesto en serie (concentraciones finales de 10<sup>-10</sup> a 10<sup>-5</sup> M) se añadieron a las células solas o en presencia de serotonina (10<sup>-9</sup> M) y la respuesta máxima del calcio se determinó usando un instrumento FLIPR (Molecular Devices). Las curvas de concentración-respuesta se ajustaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros (GraphPad Prism). La concentración a la que el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se denomina 'concentración eficaz 50' o 'CE<sub>50</sub>' y se enumera en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad Agonista de 5-HT<sub>2C</sub>

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)
1	0,0112	32	0,0193	54	0,0132
3	0,101	33	0,0329	55	0,0106
4	0,202	34	0,012	56	0,0153
9	> 10	35	0,0123	57	0,00767
12	> 10	36	0,0772	58	0,029
14	> 10	38	0,00624	59	0,115
16	> 10	40	0,0113	60	0,00765
20	> 10	41	0,00494	61	0,0032
22	0,00522	42	0,0181	65	0,0202
23	0,00885	43	0,0819	66	0,179
24	0,0456	44	0,00302	67	0,00655
25	0,0402	45	0,00595	68	0,00397
26	0,0103	46	0,00114	69	0,00878
27	0,266	47	0,000575	70	0,00176
28	0,00395	48	0,0141	71	0,0142
29	0,027	49	0,0483	72	0,0519
30	0,00211	51	0,084		
31	0,00405	52	0,158		

**(iii) Ensayos Funcionales de Identificación Sistemática de Alto Rendimiento de 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> Humano en células CHO-K1**

5 Las células CHO-K1 que sobreexpresan los receptores 5HT<sub>2C</sub> o 5HT<sub>2B</sub> se cultivaron en matraces de 1272 cm<sup>2</sup> a una confluencia de un 70-80 % en medios UltraCHO (Lonza, Walkersville, MD) complementados con suero bovino fetal dializado al 1 % (FBS), 250 μg/ml de zeocina, 100 U/ml de penicilina y 100 μg/ml de estreptomicina, y 400 μg/ml de geneticina. Las células se disociaron a partir de los matraces usando tripsina al 0,05 %, se volvieron a suspender en medio de congelación de cultivos celulares Recovery™ (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su uso. Los experimentos de flujo de calcio se realizaron usando células congeladas. Las células se diluyeron en medios que contenían FBS dializado al 1 % y 100 U/ml de penicilina y 100 μg/ml de estreptomicina y se sembraron en placas de 384 pocillos revestidas con poli-D-Lisina (15.000 células/pocillo). A continuación, las placas se incubaron durante una noche en una incubadora de células a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Al día siguiente, los medios de crecimiento se reemplazaron con medios sin FBS y se incubó adicionalmente durante una noche. Al tercer día, los cambios en el Ca<sup>2+</sup> intracelular se determinaron usando tinte fluorescente sensible al calcio, Ca4 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) por carga de 15 μl de tinte diluido en Solución Salina Equilibrada de Hank y tampón Hepes 20 mM (pH 7,4) con una concentración final de probenecid 2,5 mM en los medios que contenían las células. A continuación, las células se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos en la oscuridad.

20 Después de la incubación, las placas de células se transfectaron a FLIPR™ (MDS) y sus medidas de fluorescencia se leyeron a una longitud de onda de excitación de 480 nm y a una longitud de onda de emisión de 530 nm a 25 °C. La fluorescencia en la medida inicial se midió durante los primeros 10 segundos y a continuación se añadieron a las células 15 μl de concentración 4x de serotonina/compuesto de ensayo. La intensidad de la fluorescencia se capturó cada segundo desde el primer minuto 1 seguido de cada 5 segundos durante un periodo adicional de 2 minutos. El aumento en la respuesta fluorescente mediante un compuesto de ensayo se normalizó a la respuesta de la serotonina y se usó para determinar la actividad agonista. La respuesta a la concentración de los compuestos se hizo a partir de una concentración de partida de 10 μM, dilución a 1:10 a través de 6 pocillos con una concentración final de dimetil sulfóxido de un 0,2 % y se ajustó usando una ecuación logística de 4 parámetros. La concentración a la que un compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se denominó 'concentración eficaz 50' o 'CE 50'. Emáx es la respuesta o la eficacia máxima funcional expresada en forma de porcentaje con relación al efecto de la serotonina.

Tabla 3. Actividad Agonista de 5-HT<sub>2C</sub>

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Emáx	Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Emáx
1	0,02	> 120 %	170	0,07	120 %
28	0,001	> 120 %	171	0,03	> 120 %
44	0,001	100 %	172	0,06	> 120 %
47	0,0003	> 120 %	173	0,02	> 120 %
53	0,02	100 %	174	0,03	110 %
55	0,04	120 %	175	0,006	> 120 %
57	0,006	120 %	176	0,2	> 120 %
58	0,03	110 %	177	0,1	> 120 %
59	0,1	120 %	178	0,07	> 120 %
60	0,007	120 %	179	0,0003	> 120 %
61	0,00582	> 120 %	180	0,03	> 120 %
62	0,0012	> 120 %	181	0,01	> 120 %
63	0,2	120 %	182	5	70 %
65	0,02	120 %	183	0,04	65 %
67	0,005	> 120 %	184	0,0003	> 120 %
68	0,007	120 %	185	0,001	120 %
69	0,009	120 %	186	0,001	> 120 %
75	0,0021	> 120 %	187	0,003	> 120 %
76	0,011	> 120 %	188	0,06	> 120 %
77	0,0058	> 120 %	189	0,0009	> 120 %
78	0,0066	> 120 %	190	0,1	> 120 %
79	0,03	> 120 %	191	0,04	110 %
80	0,022	> 120 %	192	0,008	120 %
81	0,0017	> 120 %	193	0,02	> 120 %
82	0,0042	> 120 %	194	0,02	> 120 %
83	0,2	> 120 %	195	0,01	> 120 %
84	0,05	> 120 %	196	0,5	30 %
85	0,12066	100 %	197	0,003	> 120 %
86	0,007	110 %	198	0,009	> 120 %
87	0,038	90 %	199	0,01	> 120 %
88	0,5	> 120 %	200	0,5	55 %
89	0,01149	> 120 %	201	0,1	120 %
90	0,3	85 %	202	0,4	80 %
91	0,02	> 120 %	203	0,006	> 120 %
92	0,05602	>120	204	0,5	80 %
93	0,1	> 120 %	205	0,3	90 %
94	0,03	> 120 %	206	0,002	> 120 %
95	0,002	> 120 %	207	0,001	> 120 %
96	0,2	120 %	208	0,002	> 120 %



ES 2 535 490 T3

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>
<b>97</b>	1	110 %	<b>209</b>	0,001	> 120 %
<b>98</b>	0,01	> 120 %	<b>210</b>	0,002	> 120 %
<b>99</b>	0,02	> 120 %	<b>211</b>	0,002	> 120 %
<b>100</b>	0,003	> 120 %	<b>212</b>	0,0009	> 120 %
<b>101</b>	0,4	> 120 %	<b>213</b>	0,001	> 120 %
<b>102</b>	0,1	> 120 %	<b>214</b>	0,002	> 120 %
<b>103</b>	0,0007	> 120 %	<b>215</b>	0,6	> 120 %
<b>104</b>	0,9	> 120 %	<b>216</b>	0,002	> 120 %
<b>105</b>	0,02	> 120 %	<b>217</b>	0,002	120 %
<b>106</b>	0,0004	> 120 %	<b>218</b>	0,04	> 120 %
<b>107</b>	0,09	110 %	<b>219</b>	0,0007	> 120 %
<b>108</b>	0,2	110 %	<b>220</b>	< 0,0001	> 120 %
<b>109</b>	0,04	> 120 %	<b>221</b>	0,2	> 120 %
<b>110</b>	0,02	> 120 %	<b>222</b>	0,4	> 120 %
<b>111</b>	6	100 %	<b>223</b>	5	60 %
<b>112</b>	2	90 %	<b>224</b>	0,04	> 120 %
<b>113</b>	0,005	120 %	<b>225</b>	0,02	> 120 %
<b>114</b>	5	80 %	<b>226</b>	1	> 120 %
<b>115</b>	0,002	> 120 %	<b>227</b>	0,0008	> 120 %
<b>116</b>	0,9	90 %	<b>228</b>	0,007	> 120 %
<b>117</b>	0,2	> 120 %	<b>229</b>	1	90 %
<b>118</b>	0,3	> 120 %	<b>230</b>	0,08	> 120 %
<b>119</b>	0,1	> 120 %	<b>231</b>	0,9	105 %
<b>120</b>	0,4	110 %	<b>232</b>	3	30 %
<b>121</b>	0,2	120 %	<b>233</b>	0,0006	> 120 %
<b>122</b>	6	100 %	<b>234</b>	0,01	> 120 %
<b>123</b>	0,01	120 %	<b>235</b>	0,04	120 %
<b>124</b>	0,02	> 120 %	<b>236</b>	0,0003	> 120 %
<b>125</b>	2	90 %	<b>237</b>	0,003	> 120 %
<b>126</b>	6	60 %	<b>238</b>	0,0007	> 120 %
<b>127</b>	1	80 %	<b>239</b>	0,0008	> 120 %
<b>128</b>	2	50 %	<b>240</b>	0,01	> 120 %
<b>129</b>	0,2	> 120 %	<b>241</b>	0,007	> 120 %
<b>130</b>	0,9	100 %	<b>242</b>	0,2	> 120 %
<b>131</b>	0,008	> 120 %	<b>243</b>	0,06	> 120 %
<b>132</b>	0,02	> 120 %	<b>244</b>	0,1	80 %
<b>133</b>	0,008	> 120 %	<b>245</b>	0,05	100 %
<b>134</b>	0,06	> 120 %	<b>246</b>	0,04	100 %
<b>135</b>	0,8	> 120 %	<b>247</b>	0,008	> 120 %

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>
136	2	110 %	248	0,002	100 %
137	0,1	> 120 %	249	0,002	100 %
138	0,1	> 120 %	250	0,003	105 %
139	0,03	> 120 %	251	0,4	> 120 %
140	0,06	> 120 %	252	0,0004	> 120 %
141	0,6	> 120 %	253	0,007	> 120 %
142	2	80 %	254	1	105 %
143	0,3	> 120 %	255	0,03	90 %
144	0,1	> 120 %	256	0,1	90 %
145	3	15 %	257	0,02	120 %
146	0,0008	> 120 %	258	0,01	100 %
147	0,0006	> 120 %	259	0,06	> 120 %
148	0,0009	> 120 %	260	1	> 120 %
149	0,004	120 %	261	0,04	> 120 %
150	0,05	> 120 %	262	2	90 %
151	0,07	> 120 %	263	0,1	> 120 %
152	2	50 %	264	1	> 120 %
153	0,08	> 120 %	265	0,1	> 120 %
154	2	90 %	266	0,01	> 120 %
155	0,05	> 120 %	267	1	90 %
157	3	110 %	268	7	70 %
158	0,0006	> 120 %	269	0,1	> 120 %
159	1	110 %	270	0,01	> 120 %
160	0,0008	> 120 %	271	0,4	120 %
161	0,2	110 %	272	0,007	> 120 %
162	0,008	> 120 %	273	0,01	> 120 %
163	0,06	> 120 %	274	0,003	> 120 %
164	0,7	50 %	275	0,02	> 120 %
165	0,08	> 120 %	276	0,008	> 120 %
166	0,008	> 120 %	277	0,01	100 %
167	0,005	> 120 %	278	0,002	120 %
168	0,001	> 120 %	279	0,06	> 120 %
169	0,001	> 120 %			

*Tabla 4. Actividad Agonista de 5-HT<sub>2B</sub>*

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>
1	> 10	inactivo	169	> 10	inactivo
28	0,07	55 %	170	> 10	inactivo

ES 2 535 490 T3

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Emáx</b>
44	0,5	100 %	171	> 10	inactivo
47	0,02	100 %	172	> 10	inactivo
53	> 10	inactivo	173	> 10	inactivo
55	> 10	inactivo	174	> 10	inactivo
57	0,7	100 %	175	> 10	inactivo
58	> 10	inactivo	176	> 10	inactivo
59	> 10	inactivo	177	> 10	inactivo
60	0,9	80 %	178	> 10	inactivo
61	0,2	10 %	179	> 10	inactivo
62	0,7	80 %	180	> 10	inactivo
63	> 10	inactivo	181	> 10	inactivo
65	> 10	inactivo	182	> 10	inactivo
67	1	110 %	183	> 10	inactivo
67	> 10	inactivo	184	> 10	inactivo
68	> 10	inactivo	185	> 10	inactivo
69	0,5	70 %	186	> 10	inactivo
75	> 10	inactivo	187	> 10	inactivo
76	> 10	inactivo	188	1	90 %
77	> 10	inactivo	189	> 10	inactivo
78	> 10	inactivo	190	> 10	inactivo
79	> 10	inactivo	191	> 10	inactivo
80	> 10	inactivo	192	> 10	inactivo
81	> 10	inactivo	193	> 10	inactivo
82	> 10	inactivo	194	> 10	inactivo
83	> 10	inactivo	195	> 10	inactivo
84	> 10	inactivo	196	> 10	inactivo
85	> 10	inactivo	197	> 10	inactivo
86	> 10	inactivo	198	> 10	inactivo
87	> 10	inactivo	199	> 10	inactivo
88	> 10	inactivo	200	> 10	inactivo
89	0,56	33 %	201	> 10	inactivo
90	> 10	inactivo	202	> 10	inactivo
91	3	25 %	203	> 10	inactivo
92	1,35	34 %	204	> 10	inactivo
93	> 10	inactivo	205	> 10	inactivo
94	0,5	45 %	206	> 10	inactivo
95	0,1	35 %	207	> 10	inactivo
96	1	50 %	208	> 10	inactivo
97	4	40 %	209	> 10	inactivo

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Emáx</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Emáx</b>
<b>98</b>	> 10	inactivo	<b>210</b>	> 10	inactivo
<b>99</b>	1	90 %	<b>211</b>	> 10	inactivo
<b>100</b>	0,9	70 %	<b>212</b>	> 10	inactivo
<b>101</b>	> 10	inactivo	<b>213</b>	> 10	inactivo
<b>102</b>	> 10	inactivo	<b>214</b>	0,02	50 %
<b>103</b>	0,08	110 %	<b>215</b>	5	15 %
<b>104</b>	> 10	inactivo	<b>216</b>	> 10	inactivo
<b>105</b>	> 10	inactivo	<b>217</b>	> 10	inactivo
<b>106</b>	0,1	95 %	<b>218</b>	> 10	inactivo
<b>107</b>	0,7	15 %	<b>219</b>	> 10	inactivo
<b>108</b>	> 10	inactivo	<b>220</b>	> 10	inactivo
<b>109</b>	0,3	55 %	<b>221</b>	> 10	inactivo
<b>110</b>	0,9	15 %	<b>222</b>	> 10	inactivo
<b>111</b>	> 10	20 %	<b>223</b>	> 10	inactivo
<b>112</b>	> 10	inactivo	<b>224</b>	6	45 %
<b>113</b>	2	20 %	<b>225</b>	2	110 %
<b>114</b>	> 10	inactivo	<b>226</b>	> 10	inactivo
<b>115</b>	> 10	inactivo	<b>227</b>	> 10	inactivo
<b>116</b>	> 10	inactivo	<b>228</b>	> 10	inactivo
<b>117</b>	> 10	inactivo	<b>229</b>	> 10	inactivo
<b>118</b>	> 10	inactivo	<b>230</b>	> 10	inactivo
<b>119</b>	> 10	inactivo	<b>231</b>	> 10	inactivo
<b>120</b>	> 10	inactivo	<b>232</b>	> 10	inactivo
<b>121</b>	> 10	inactivo	<b>233</b>	0,007	55 %
<b>122</b>	> 10	inactivo	<b>234</b>	0,01	70 %
<b>123</b>	> 10	inactivo	<b>235</b>	0,1	45 %
<b>124</b>	> 10	inactivo	<b>236</b>	> 10	inactivo
<b>125</b>	> 10	inactivo	<b>237</b>	> 10	inactivo
<b>126</b>	> 10	inactivo	<b>238</b>	> 10	inactivo
<b>127</b>	> 10	inactivo	<b>239</b>	2	20 %
<b>128</b>	> 10	inactivo	<b>240</b>	> 10	inactivo
<b>129</b>	> 10	inactivo	<b>241</b>	> 10	inactivo
<b>130</b>	> 10	inactivo	<b>242</b>	> 10	inactivo
<b>131</b>	> 10	inactivo	<b>243</b>	> 10	inactivo
<b>132</b>	> 10	inactivo	<b>244</b>	> 10	inactivo
<b>133</b>	> 10	inactivo	<b>245</b>	2	15 %
<b>134</b>	> 10	inactivo	<b>246</b>	> 10	inactivo
<b>135</b>	> 10	inactivo	<b>247</b>	> 10	inactivo
<b>136</b>	> 10	inactivo	<b>248</b>	> 10	inactivo

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Emáx	Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Emáx
137	> 10	inactivo	249	> 10	inactivo
138	> 10	inactivo	250	> 10	inactivo
139	> 10	inactivo	251	> 10	inactivo
140	> 10	inactivo	252	> 10	inactivo
141	> 10	inactivo	253	> 10	inactivo
142	> 10	inactivo	254	0,8	30 %
143	> 10	inactivo	255	> 10	inactivo
144	1	60 %	256	> 10	inactivo
145	> 10	inactivo	257	0,06	40 %
146	1	15 %	258	> 10	inactivo
147	> 10	inactivo	259	1	85 %
148	> 10	inactivo	260	3	45 %
149	> 10	inactivo	261	> 10	inactivo
150	> 10	inactivo	262	> 10	inactivo
151	> 10	inactivo	263	0,02	100 %
152	> 10	inactivo	264	3	20 %
153	> 10	30 %	265	> 10	inactivo
154	> 10	inactivo	266	0,4	25 %
155	> 10	inactivo	267	> 10	inactivo
157	> 10	inactivo	268	> 10	inactivo
158	> 10	inactivo	269	0,8	50 %
159	> 10	inactivo	270	0,2	50 %
160	> 10	inactivo	271	5	30 %
161	> 10	inactivo	272	0,2	20 %
162	0,1	40 %	273	0,1	35 %
163	0,8	20 %	274	> 10	inactivo
164	> 10	inactivo	275	> 10	inactivo
165	> 10	inactivo	276	> 10	inactivo
166	> 10	inactivo	277	> 10	inactivo
167	> 10	inactivo	278	> 10	inactivo
168	> 10	inactivo	279	0,9	90 %

#### (iv) Ensayo Funcional de 5-HT<sub>2C</sub> Humano en Células CHO-K1

5 La actividad funcional se determinó ensayando el efecto de los compuestos sobre los niveles de calcio intracelular en células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 60.000 células/pocillo y se cultivaron durante una noche en medio de cultivo celular (UltraCHO™ (Lonza), que contenía dFCS al 1 %, 250 μg/ml de Zeocina, 400 μg/ml de Geneticina) a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. El medio de crecimiento se reemplazó por medio sin dFCS durante una noche de incubación. Las células se cargaron con un tinte fluorescente sensible a calcio en presencia de probenidol de acuerdo con el protocolo del fabricante (kit de ensayo FLIPR Ca4, Molecular Devices).

10 Diluciones del compuesto en serie (concentraciones finales de 10<sup>-10</sup> a 10<sup>-5</sup> M) se añadieron a las células y se determinó la respuesta máxima del calcio usando un instrumento FLIPR (Molecular Devices). Las curvas de concentración-respuesta se ajustaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros (GraphPad Prism). La concentración a la que el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se denomina 'concentración eficaz 50' o 'CE<sub>50</sub>' y se enumera en la Tabla 5.

Tabla 5. Actividad Agonista de 5-HT<sub>2C</sub>

Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	CE <sub>50</sub> (μM)
8	> 1	86	0,0037
53	0,00293	90	0,0145
62	0,0003	91	0,0015
63	0,145	93	0,0044
64	0,017	94	0,124
67	0,0025	95	0,0017
73	> 1	96	0,0369
74	> 10	156	0,013

**(v) Ensayo de Unión a Radioligandos del Receptor 5-HT<sub>6</sub> Humano**5 *Preparación de membranas por tratamiento ultrasónico y centrifugación diferencial*

Las células a partir de líneas celulares clonales estables que expresaban el receptor correspondiente (5-HT<sub>6</sub>) se lavaron con PBS (sin Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>) y se recogieron en PBS con EDTA al 0,02 %. Las células se recogieron por centrifugación a 500 g durante 10 minutos a 4 °C, se lavaron con PBS y centrifugaron (500 g, 10 minutos a 4 °C). Los sedimentos se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Para la preparación de la membrana, los sedimentos de células congeladas se volvieron a suspender en tampón de sacarosa enfriado con hielo (sacarosa 0,25 M, HEPES 10 mM (pH 7,4), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) en DMSO, 5 μg/ml de Pepstatina-A, EDTA 3 mM, Bacitracina al 0,025 %) y se homogeneizó con un Sonicador Branson W-250 (Ajustes: Programador 4; Control de salida inicial 3; Ciclo de Trabajo constante; 2 a 3 ciclos). La ruptura celular se comprobó con la ayuda de un microscopio. Las células intactas restantes se sedimentaron a 1.000 g durante 10 minutos a 4° C. El tampón de sacarosa sobrenadante se centrifugó a continuación a 60.000 g durante 1 hora a 4 °C (Ultracentrifuga XL 80 de Beckman). El sedimento se volvió a suspender en 30 ml de tampón Tris enfriado con hielo (TRIS 20 mM (pH 7,4), 5 μg/ml Pepstatina A, PMSF 0,1 mM, EDTA 3 mM) pipeteando a través de una pipeta serológica de 10 ml y se centrifugó durante 1 hora a 4 °C a 60.000 g. Se realizó una resuspensión final en un pequeño volumen de tampón Tris enfriado con hielo (véase anteriormente) presionando a través de una pipeta serológica seguido de tratamiento ultrasónico con un Sonicador Branson W-250 (Ajustes: Programador 1; Control de salida inicial 3; Ciclo de Trabajo constante; 1 ciclo). La concentración de proteínas se determinó (BCA-Kit; Pierce) y las alícuotas se almacenaron a -80 °C o en nitrógeno líquido para un almacenamiento a largo plazo.

25 *Experimentos de unión al receptor*

Todos los experimentos de unión al receptor se realizaron en el correspondiente tampón de ensayo en un volumen total de 200 μl en presencia de diversas concentraciones de compuesto de ensayo (de 10<sup>-5</sup> M a 10<sup>-9</sup> M, dilución de diez veces en serie, determinaciones por duplicado). Los ensayos se terminaron por filtración en Placas de Filtro único (CF/C o GF/B) de Packard empapadas previamente en polietilimina (PEI al 0,1 % o al 0,3 %) con un cosechador de placa de 96 pocillos Tomtec MachIII U 96. Después de haber secado las placas durante 2 horas a 55 °C se añadió un cóctel de centelleo en cámara de secado (BetaPlate Scint; PerkinElmer). La radiactividad se midió en un Microbeta Trilux dos horas después de la adición de la mezcla de centelleo.

35 *Ensayo de unión al receptor 5-HT<sub>6</sub>*

Las células HEK293 que expresaban de forma estable el receptor h-5-HT<sub>6</sub> (Secuencia de Referencia del NCBI XM 001435) se cultivaron en medio RPMI1640 complementado con HEPES 25 mM, suero bovino fetal al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de la membrana se realizó como se ha descrito anteriormente. Para estas membranas se determinó un K<sub>D</sub> de 1,95 nM para [<sup>3</sup>H]-LSD (Dietilamida del Ácido Lisérgico; Amersham, TRK1038) por medio de experimentos de unión por saturación. En el día del ensayo, las membranas se congelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, ácido ascórbico al 0,1 %, pargilina 10 μM, pH 7,4) hasta una concentración de 8 μg de proteína/ensayo y se homogeneizó mediante agitación vorticial suave. Para los estudios de inhibición, se incubó dietilamida del ácido [<sup>3</sup>H]-lisérgico 1 nM en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo en tampón de ensayo. La unión no específica se definió con metiotepina 1 μM. La reacción de unión se realizó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Durante la incubación, las placas se agitaron en un agitador de placas a 100 rpm y se terminó por filtración en placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1 %), seguido de ciclos de 2 lavados Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo, CaCl<sub>2</sub> 5 mM.

50

*Análisis de Datos*

Los datos derivados del recuento por centelleo líquido se analizaron por análisis de regresión no lineal repetitivo con el uso del Sistema de Análisis Estadístico (SAS): un programa similar a "LIGAND" tal como se describe en Munson y Rodbard (Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239). El ajuste se realizó de acuerdo con las fórmulas que se describen en Feldman (Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338). Los valores de  $CI_{50}$  y  $K_i$  se expresaron en forma de media geométrica. Para los receptores con una baja afinidad para el compuesto de ensayo, donde la concentración más elevada del compuesto ensayado inhibió menos de un 30 % de la unión específica al radioligando, los valores de  $K_i$  se determinaron de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) y se expresó como mayor que (>).

Los resultados de los estudios de unión al receptor se expresan en forma de constantes de unión al receptor  $K_i$  (5-HT<sub>6</sub>) como se ha descrito anteriormente en el presente documento, y se proporcionan en la Tabla 6.

15

Tabla 6. Unión de Radioligandos al Sitio Agonista 5-HT<sub>6</sub>

Ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M)	Ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M)
8	0,0403	21	0,0361
9	0,0171	39	0,207
10	0,174	54	0,121
11	0,0403	71	0,00442
13	0,0375	72	0,0717
15	0,49	73	0,0143
17	0,0551	74	0,00981
18	0,0231	217	3,18
19	0,0141		

En estos ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención presentan buena afinidad para el receptor 5-HT<sub>6</sub> ( $K_i < 1000$  nM o  $< 50$  nM).

20 **(vi) Ensayo de Unión a Radioligandos del Receptor 5-HT<sub>6</sub> Humano**

La afinidad de los compuestos para el sitio agonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> en células CHO transfectadas se determinó en un ensayo de unión a radioligandos básicamente como se describe en Monsma, F.J., et al., Mol. Pharmacol. (1993) 43, 320-327. En resumen, los homogeneizados de membrana celular se incubaron durante 120 minutos a 37 °C con dietilamida del ácido [<sup>3</sup>H]lisérgico 2 nM (LSD) con o sin compuestos de ensayo. La unión no específica se determinó en presencia de serotonina 100  $\mu$ M. La cantidad de unión se determinó por cuantificación de la radiactividad con un contador de centelleo. Las  $CI_{50}$  se determinaron a partir de una curva convencional de serotonina del compuesto de referencia. Las  $K_i$  tal como se muestran en la Tabla 7 se derivaron a partir de las  $CI_{50}$  en el método convencional.

30

Tabla 7. Unión de Radioligandos al Sitio Agonista 5-HT<sub>6</sub>

Ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M)	Ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M)
8	0,028	16	0,14
12	0,057	20	0,043
14	0,25	39	0,275

**(vii) Evaluación de los efectos sobre la hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes en ratas**

35 En los seres humanos, se sabe que la fenciclidina (PCP) produce un síndrome de efectos del comportamiento que tiene muchas características en común con la esquizofrenia. Por lo tanto, el antagonismo de los efectos de PCP podría ser una evidencia de la eficacia antipsicótica de un compuesto.

*Métodos*

40

En este estudio se usaron ratas CD macho con un peso corporal de 316-394 g de Charles River (Portage, Michigan). Las ratas se habituaron a la habitación del ensayo durante 60 minutos. Las ratas se colocaron a continuación en las cámaras de actividad locomotora (AccuScan Instruments) durante 30 minutos y a continuación se dosificaron i.p. con

el Ejemplo 115 a 0, 1, 3 y 10 mg/kg. Las ratas se dosificaron sc 30 minutos más tarde con PCP a 0 o 2 mg/kg. La actividad se midió durante 150 minutos en total y 90 minutos después de PCP.

#### *Resultados*

5 Como se muestra en la Figura 1, el grupo tratado con PCP mostró una hiperlocomoción significativa ( $p < 0,01$ , frente al grupo Veh-Veh). El Ejemplo 115 a 1 mg/kg y 10 mg/kg fue capaz de atenuar de forma significativa la hiperlocomoción inducida por PCP.

#### 10 **(viii) Evitación inhibitoria en ratón**

Se ha mostrado que el glutamato desempeña un papel fundamental en la neuroplasticidad, aprendizaje, memoria, y enfermedades neurodegenerativas. Específicamente en el área CA1 del hipocampo, se sabe que los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) regulan la plasticidad sináptica, la potenciación a largo plazo (LTP), y los procesos de aprendizaje y memoria, incluyendo las memorias a corto y largo plazo. Se ha mostrado que el antagonista MK-801 no competitivo de NMDA es perjudicial para los procesos de aprendizaje y memoria en diversas tareas. La tarea de evitación inhibitoria implica los usos de una etapa de dos compartimentos a través de un aparato (Ugo Basile, Collegeville, PA) que mide la capacidad del animal para recordar un breve estímulo nocivo (descarga eléctrica en la pata), y se considera una medida de aprendizaje por ensayo, y memoria. (Bitner, R. S., et al. J. Neurosci. 2007, 27 (39), 10578-10587). El fin de este experimento fue ensayar la capacidad de un agonista 5HTc para atenuar los déficits inducidos por MK-801 en el ensayo de evitación inhibitoria de 24 horas. Los efectos frente al deterioro cognitivo inducido por MK-801 pueden indicar una eficacia potencial en el tratamiento de déficits cognitivos la esquizofrenia.

#### 25 *Métodos:*

Seguido de un periodo de habituación de 2 horas, los ratones CD1 recibieron primero un tratamiento i.p. con el compuesto de ensayo a 0, 1, 3, 10 mg/kg. 20 minutos más tarde, los ratones recibieron a continuación MK-801 a 0,1 mg/kg (disuelto en ácido tartárico al 0,3 %) o vehículo (Veh, agua). 20 minutos después de la administración de MK-801, los ratones comenzaron su sesión de entrenamiento. Para la sesión de entrenamiento, los ratones se colocaron en el lado de la luz de un compartimento de 2 cámaras. El tiempo de espera para entrar en la cámara oscura anexa se registró, y se presentó al ratón una descarga eléctrica inevitable en la pata (0,3 mA, duración de 1 segundo). El ratón se retiró de la cámara y volvió a la jaula de alojamiento. Veinticuatro horas más tarde, el ratón se ensayó usando métodos idénticos a los del día del entrenamiento, sin ser dosificados o conmocionados. El tiempo de espera para entrar en la cámara oscura se registró y se midió la variable dependiente para evaluar la retención de memoria. Si el ratón no entraba en la cámara oscura después de 180 segundos, la prueba de ensayo se terminaba y se daba al ratón una puntuación de 180 segundos.

#### *Resultados:*

40 La administración aguda del Ejemplo 115, a la dosis elevada de 10 mg/kg, aumento de forma significativa los tiempos de espera de transferencia en comparación con Veh-MK-801, indicando un efecto procognitivo (Figura 2).

#### 45 **(ix) Modelo de evitación inhibitoria/impulsividad de 5 pruebas en las crías de ratas espontáneamente hipertensas**

Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) presentan muchas características del comportamiento característico del trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), incluyendo hiperactividad, inhibición de respuesta alterada, atención sostenida alterada y disminución de la función cognitiva en comparación con los controles emparejados por edad y sexo a partir de los mismo antecedentes genéticos o de otras cepas de ratas. Sin embargo, la ratas adultas presentan hipertensión espontánea que puede confundir la evaluación del comportamiento. Las SHR jóvenes se usaron en el estudio actual ya que estas crías presentan déficits del comportamiento similares mientras que no han desarrollado hipertensión. El objetivo era investigar la eficacia de los agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> en crías de SHR en un modelo de evitación inhibitoria, como indicación de la potenciación del control inhibitorio/o anti-impulsividad.

#### *Métodos:*

60 Las crías de SHR en el día 21-28 después de su nacimiento se dosificaron sc con vehículo o Ejemplo 115 (1, 3, y 10 mg/kg; disuelto en ácido tartárico/PH4-6) 30 minutos antes del ensayo. Después del comienzo del ensayo, las crías se colocaron en el lado de la luz de un compartimento de 2 cámaras controlado por ordenador. El tiempo de espera para entrar en la cámara oscura adyacente se registró, y se presentó a la cría una descarga eléctrica inevitable en la pata (0,1 mA, duración de 1 segundo). La cría se retiró, se volvió a colocar en la jaula de alojamiento durante aproximadamente 1 minuto, y el proceso se repitió durante un total de 5 ensayos. La variable dependiente usada para el análisis de datos fue el tiempo de espera de transferencia total del ensayo 2 al ensayo 5.



*Resultados:*

La administración aguda del Ejemplo 115 dio como resultado un aumento dependiente de la dosis en los tiempos de espera de transferencia a través de los ensayos de aprendizaje 2-5 a todas las tres dosis ensayadas en comparación con el vehículo (Figura 3). El estudio demostró que el Ejemplo 115 potenciaba el rendimiento en las crías de SHR en este modelo de evitación inhibitoria/impulsividad de 5 pruebas.

**(x) Evaluación de los efectos en la hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes en ratones**

Tanto en seres humanos como en animales experimentales, la anfetamina (AMP) afecta profundamente a la actividad motora, función sensoriomotora, sueño, atención, comportamientos agresivos y sexuales, aprendizaje y memoria, comportamientos operantes, apetito e ingesta de alimentos. Además, la anfetamina induce reacciones psicóticas en individuos normales y empeora los síntomas de esquizofrenia en los pacientes. En animales experimentales, se considera que varios comportamientos distintos tienen correlación con la psicosis por anfetamina. Por ejemplo, se cree que la hiperactividad inducida por anfetaminas en roedores modela los síntomas psicóticos de esquizofrenia. La inversión de estos comportamientos se usa para predecir la actividad antipsicótica potencial de los fármacos en estudios preclínicos.

En seres humanos, se sabe que la fenciclidina (PCP) produce un síndrome de efectos del comportamiento que tiene muchas características en común con la esquizofrenia. Por lo tanto, el antagonismo de los efectos de PCP podría ser evidencia de la eficacia antipsicótica de un compuesto.

*Animales*

Ratones RMNI macho (5 semanas de edad, Janvier, Francia) o ratones C57BL/6J (6 semanas de edad, Janvier, Francia) se alojaron en grupo y se permitió el acceso a discreción a alimento y agua. Se impuso un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con un periodo de luces encendidas entre las 0530 y las 1730 horas. Todo el ensayo se produjo entre las 700 y las 1300 horas. Todos los procedimientos fueron aprobados por Abbott Institutional Animal Care and Use Committee (Estados Unidos de América) o Animal Welfare Officer (Alemania) y se realizaron de acuerdo con las directrices y leyes nacionales aplicables de los Institutos Nacionales de Guía de Salud para el Cuidado y Uso Animales de Laboratorio en las instalaciones acreditadas por la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio.

*Métodos*

En el día del experimento, los animales se llevaron desde las instalaciones para animales a la sala experimental y se permitió que se aclimataran durante al menos 30 minutos. A continuación los animales se colocaron en las jaulas de ensayo durante un periodo de habituación de 60 minutos. A continuación se inyectó a los animales ip con el compuesto de ensayo y se devolvieron a la jaula de ensayo. 30 minutos más tarde, los ratones se inyectaron con d-anfetamina (2,0 mg/kg, AMP, Sigma, N° A5880, sc) o con fenciclidina (2,0 mg/kg, PCP, Sigma, N° P3029, sc) de Sigma, y se devolvieron a las jaulas de ensayo durante 90 minutos. Cada grupo de tratamiento consistía en 8-10 animales. Los datos se adquirieron mediante un sistema Photobeam de estantes para Jaulas (SDI, San Diego Instruments, CA). Los datos analizados fueron: movimientos finos, deambulaciones y movimientos totales (finos + deambulaciones). Los datos se sometieron a ANOVA de libre distribución de una o dos vías seguido de ensayos a posteriori de Dunnett y Tukey.

*Resultados*

El Ejemplo 44 atenuó significativamente la hiperactividad inducida por PCP en ratones y de una manera dependiente de la dosis (tratamiento x tiempo de interacción  $F(3,26) = 1,47$ ,  $p < 0,01$ ), sin afectar a la actividad espontánea (Figuras 4A y 4B).

El Ejemplo 106 atenuó modestamente la hiperactividad inducida por AMP en ratones de una manera dependiente de la dosis (tiempo x tiempo de interacción  $F(3,29) = 1,48$ ,  $p < 0,01$ ), sin afectar a la actividad espontánea (Figuras 5A y 5B).

El Ejemplo 115 atenuó significativamente la hiperactividad inducida por AMP en ratones y de una manera dependiente de la dosis (tratamiento x tiempo de interacción  $F(3,29) = 2,65$ ,  $p < 0,001$ ), sin afectar a la actividad espontánea (Figuras 6A y 6B).

El Ejemplo 158 atenuó significativamente la hiperactividad inducida por AMP en ratones y de una manera dependiente de la dosis (tratamiento x tiempo de interacción  $F(3,29) = 9,51$ ,  $p < 0,0001$ ) (Figuras 7A y 7B).

El Ejemplo 225 atenuó modestamente la hiperactividad inducida por AMP en ratones sin afectar a la actividad espontánea (Figuras 8A y 8B).

**(xi) Evaluación de los efectos al condicionar la respuesta de evitación en ratas**

Se encontró que los antipsicóticos tenían una capacidad única para suprimir selectivamente un comportamiento de respuesta a la evitación condicionada (CAR) en ratas. El hecho de que los antipsicóticos tengan la capacidad única de suprimir selectivamente el comportamiento CAR, hizo que el ensayo CAR fuera una herramienta útil para la identificación sistemática de nuevos compuestos, potencialmente antipsicóticos. Se ha mostrado que todos los antipsicóticos clínicamente eficaces (típicos y atípicos) suprimen selectivamente CAR.

*Animales*

Ratas Wistar macho (9-11 semanas de edad, Charles River, Alemania) se alojaron en parejas y se permitió el acceso a voluntad a alimento y agua. Se impuso un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con un periodo de luces encendidas entre las 0530 y las 1730 horas. Todo el ensayo se produjo entre las 700 y las 1300 horas. Todos los procedimientos fueron aprobados por Abbott Institutional Animal Care and Use Committee (Estados Unidos de América) o Animal Welfare Officer (Alemania) y se realizaron de acuerdo con las directrices y leyes nacionales aplicables de los Institutos Nacionales de Guía de Salud para el Cuidado y Uso Animales de Laboratorio en las instalaciones acreditadas por la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio

*Métodos*

Ratas Wistar se exponen a un estímulo condicionado CS (un tono de 2,9 kHz con una duración de 10 segundos), que es una señal de que el animal se debe mover a la otra cámara para evitar la descarga eléctrica consiguiente en la pata US a continuación (0,5 mA, 10 segundos, tonos continuos durante la presentación de la descarga eléctrica). Una vez que la descarga eléctrica ha comenzado, el animal todavía puede escapar de ella mediante su desplazamiento a la otra cámara. Cada sesión se limita a un máximo de 40 pruebas (intervalo entre pruebas de 10-90 segundos). Los animales generalmente aprenden rápidamente a cambiar de cámaras después del estímulo condicionado y de este modo evitan descargas eléctricas adicionales. Las puntuaciones son:

- Respuestas evitadas = cruces en otro compartimento dentro de los 10 segundos de la presentación del tono;
- Respuestas escapadas = cruces entre 10-20 segundos de la presentación del tono;
- Fallos = cruces después del cese de la presentación tono-descarga eléctrica o no cruce.

Los animales se entrenan durante 2 semanas, una sesión por día, o hasta que consiguen una actuación de evitación estable durante al menos 3 días de un 75 % (= 30 pruebas evitadas sobre 40). En las sesiones del ensayo (= emparejamientos CS-descarga eléctrica), los animales se tratan previamente con un fármaco de ensayo o con vehículo 30 minutos antes del inicio de la sesión.

*Resultados*

El Ejemplo 115 suprimió significativamente el comportamiento de evitación condicionada en ratas ( $p < 0,05$ ) sin afectar al número de fallos, indicando que el efecto observado no se debe a la sedación o a los efectos secundarios extrapiramidales (Figura 9A de respuestas evitadas; Figura 9B de respuestas escapadas; Figura 9C de respuestas falladas).

El Ejemplo 158 suprimió significativamente el comportamiento de evitación condicionada en ratas ( $p < 0,01$ ) sin afectar al número de fallos, indicando que el efecto observado no se debe a sedación o a efectos secundarios extrapiramidales (Figura 10A de respuestas evitadas; Figura 10B de respuestas escapadas; Figura 10C de respuestas falladas).

**d. Métodos para Usar los Compuestos**

Los métodos para usar los compuestos proporcionados en lo sucesivo no pertenecen al alcance de la invención y se proporcionan simplemente como una divulgación.

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor 5-HT<sub>2C</sub> o del receptor 5-HT<sub>6</sub> o moduladores de los receptores tanto 5-HT<sub>2C</sub> como 5-HT<sub>6</sub>. En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) son agonistas y agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>2C</sub> o antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>. En otras determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) son agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y también antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, dichos compuestos son de interés para la prevención o el tratamiento de condiciones de enfermedad asociadas con uno de o los receptores tanto 5-HT<sub>2C</sub> como 5-HT<sub>6</sub>. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar dicha condición de enfermedad en sujeto con necesidad de tratamiento de la misma. El sujeto con necesidad de tratamiento de la misma puede ser un mamífero, tal como, pero no limitado a, un ser humano.

En un aspecto, la condición de la enfermedad es una disfunción cognitiva, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades por adicción, obesidad, diabetes, psoriasis, o hipertensión ocular. Los ejemplos de disfunción cognitiva son déficits de memoria, cognitivos y de aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, declive cognitivo relacionado con la edad, y deterioro cognitivo leve, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de trastornos de la personalidad son esquizofrenia y déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia. Los ejemplos de trastornos afectivos son depresión, ansiedad, trastorno bipolar y trastornos obsesivos compulsivos, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de trastornos del movimiento o motores son enfermedad de Parkinson y epilepsia. Los ejemplos de trastornos de la alimentación son anorexia y bulimia. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales son síndrome del intestino irritable. Los ejemplos de enfermedades asociadas con la neurodegeneración son apoplejía, traumatismo en la columna vertebral o en la cabeza, y lesiones en la cabeza.

En determinadas realizaciones, la condición de la enfermedad es una afección de dolor que incluye dolor nociceptivo, daño neuropático o una combinación de los mismos. Dichas afecciones o trastornos de dolor pueden incluir, pero no se limitan a, dolor postoperatorio, dolor por osteoartritis, daño debido a la inflamación, dolor por artritis reumatoide, dolor musculoesquelético, dolor por quemaduras (incluyendo quemadura solar), dolor ocular, el daño asociado a las afecciones dentales (tal como caries dental y gingivitis), dolor postparto, fractura ósea, herpes, VIH, lesión nerviosa traumática, apoplejía, post-isquemia, fibromialgia, distrofia simpática refleja, síndrome de dolor regional complejo, lesión de la médula espinal, ciática, dolor de miembro fantasma, neuropatía diabética, hiperalgesia y cáncer. En determinadas otras realizaciones, la condición de la enfermedad es disfunción de la vejiga, que incluye la incontinencia urinaria.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un método para prevenir (el desarrollo de) una condición de enfermedad, tal como disfunción cognitiva, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, dolor, incontinencia urinaria, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades por adicción, obesidad, diabetes, psoriasis, o hipertensión ocular. Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" una condición de enfermedad, tal como una disfunción cognitiva, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades por adicción, obesidad, diabetes, psoriasis, o hipertensión ocular mediante la administración de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento se refiere a que las características físicas o los síntomas detectables de la enfermedad o de la afección no se desarrollan después de la administración del compuesto que se describe en el presente documento. Específicamente, el método de la presente invención comprende la administración al sujeto con necesidad de tratamiento de la misma (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como alternativa, el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un fármaco de potenciación cognitiva.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un método para prevenir la progresión (por ejemplo, empeoramiento) de una condición de enfermedad, tal como una disfunción cognitiva, síndrome de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos del movimiento o motores, migraña, dolor, incontinencia urinaria, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, enfermedades por adicción, obesidad, diabetes, psoriasis, o hipertensión ocular. El método comprende la administración al sujeto con necesidad de tratamiento de la misma (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como alternativa, el método comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Existen varias líneas de evidencias que sugieren que los agonistas o los agonistas parciales de 5-HT<sub>2C</sub> tendrían uso terapéutico en una diversidad de enfermedades, trastornos y afecciones.

Los modelos de ratones knockout que carecen del receptor 5-HT<sub>2C</sub> presentan hiperfagia, obesidad y son más propensos a convulsiones y a muerte súbita [Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors. *Nature* 374: 542-546]. También presentan un comportamiento de tipo compulsivo [Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF (2003). Compulsive behavior in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor knockout mouse. *Phys. Behav.* 78: 641-649], hiperreactividad al estrés repetido [Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF (2003). Repeated stress in young and old 5-HT<sub>2C</sub> receptor knockout mouse. *Phys. Behav.* 79: 217-226], insomnio [Frank MG, Stryker MP, Tecott LH (2002). Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Neuropsychopharmacology* 27: 869-873],

hiperactividad y dependencia a fármacos [Rocha BA, Goulding EH, O'Dell LE, Mead AN, Coufal NG, Parsons LH, Tecott LH (2002). Enhanced locomotor, reinforcing and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *J. Neurosci.* 22: 10039-10045].

5 5-HT<sub>2C</sub> es único entre otros receptores acoplados a la proteína G (GPCR) en que su ARNm previo es un sustrato para la modificación de base mediante la desaminación hidrolítica de adenosinas para producir inosinas. Cinco adenosinas, ubicadas dentro de una secuencia que codifica el supuesto segundo dominio intracelular se pueden convertir en inosinas. Esta edición de alterar el potencial de codificación de los codones de triplete y permite la generación de múltiples isomorfos del receptor diferentes. Se mostró que los isomorfos corregidos del receptor  
10 tenían capacidad reducida para interactuar con las proteínas G en ausencia de estimulación agonista [Werry, TD, Loiacono R, Sexton PA, Christopoulos A (2008). RNA editing of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor and its effects on cell signaling, pharmacology and brain function. *Pharmac. Therap.* 119: 7-23].

Los isomorfos de 5-HT<sub>2C</sub> corregidos con función reducida se expresan significativamente en los cerebros de víctimas deprimidas de suicidios [Schmauss C (2003) Serotonin 2C receptors: suicide, serotonin, and runaway RNA editing. *Neuroscientist* 9: 237-242. Iwamoto K, Kato T (2003). RNA editing of serotonin 2C receptor in human postmortem brains of major mental disorders. *Neurosci. Lett.* 346: 169-172] y en las ratas con impotencia aprendida (un modelo de depresión animal bien establecido) [Iwamoto K, Nakatanib N, Bundoa M, Yoshikawab T, Katoa T (2005). Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression. *Neurosci. Res.* 53: 69-76] sugieren un enlace  
20 entre la función de 5-HT<sub>2C</sub> y la depresión. También existen implicaciones de isomorfos de 5-HT<sub>2C</sub> corregidos y de memoria espacial [Du Y, Stasko M, Costa AC, Davisson MT, Gardiner KJ (2007). Editing of the serotonin 2C receptor pre-mRNA Effects of the Morris Water Maze. *Gene* 391: 186-197]. Además, los isomorfos totalmente corregidos del receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano muestran una reducción notable en la sensibilidad a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y a los fármacos antipsicóticos atípicos clozapina y loxapina, sugiriendo un posible papel del receptor  
25 en la etiología y la farmacología de la esquizofrenia [Niswender CM, Herrick-Davis K., Dilley GE, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA, Emeson RB, Sanders-Bush E (2001). RNA Editing of the Human Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> Receptor: Alterations in Suicide and Implications for Serotonergic Pharmacotherapy. *Neuropsychopharm.* 24: 478-491].

30 Recientemente, la disponibilidad de agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> potentes y selectivos hizo posible investigar directamente los efectos de los agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> y su potencial terapéutico. De este modo, estudios recientes demostraron que los agonistas selectivos de 5-HT<sub>2C</sub> dieron como resultado una disminución de la ingesta de alimentos y un aumento de peso corporal en ratas normales y obesas [Smith BM, et al. (2008). Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-metil-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist for the treatment of obesity. *J Med Chem* 51: 305-313. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, Whelan K, Martin M, Morgan M, Chen W, Al-Shama H, Smith B, Chalmers D, Behan D (2008) Lorcaserin, A Novel Selective Human 5-HT<sub>2C</sub> Agonist: In Vitro and In Vivo Pharmacological Characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 325: 577-587. Rosenzweig-Lipson S, Zhang J, Mazandarani H, Harrison BL, Sabb A, Sabalski J, Stack G, Welmaker G, Barrett JE, Dunlop J (2006) Antiobesity-like effects of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist WAY-161503. *Brain Res.* 1073-1074: 240-251. Dunlop J, Sabb AL, Mazandarani H, Zhang J, Kalgaonker S, Shukhina E, Sukoff S, Vogel RL, Stack G, Schechter L, Harrison BL, Rosenzweig-Lipson S (2005). WAY-163909 [97bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4] diazepino[6,7,1hi]indole], a novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor -selective agonist with anorectic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 313: 862-869].  
45

Además, los agonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>2C</sub> producen efectos antidepresivos en modelos animales de depresión comparables con los de los SSRI pero con un inicio de la acción mucho más rápido y una ventana terapéutica que evita la disfunción sexual inducida por antidepresivos. Estos agonistas también fueron eficaces en modelos animales de comportamiento compulsivo tales como polidipsia inducida programada y también presentaron una disminución de la hiperactividad y de la agresividad en roedores [Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, Mitchell P, Lucki I, Malberg JE, Grauer S, Brennan J, Cryan JF, Sukoff Rizzo SJ, Dunlop J, Barrett JE, Marquis KL (2007) Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology (Berlin)* 192: 159-170. Rosenzweig-Lipson S, Dunlop J, Marquis KL (2007) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists as an innovative approach for psychiatric disorders. *Drug news Perspect*, 20: 565-571. Cryan, JF, Lucki I (2000). Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5- Hydroxytryptamine 2C receptors. *J. Pharm. Exp. Ther.* 295: 1120-1126].  
50

La administración aguda o crónica de los agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> disminuye la carencia de tiro de las neuronas de transmisión de dopamina desde el área tegmental ventral pero no la de la sustancia negra. Además los agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> reducen los niveles de dopamina en el núcleo accumbens pero no en el cuerpo estriado (la región del cerebro asociada principalmente con los efectos secundarios extrapiramidales) [Di Matteo, V., Di Giovanni, G., Di Mascio, M., y Esposito, E. (1999). SB 242084, a selective serotonin 2C receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropharmacology* 38, 1195 - 1205. Di Giovanni, G., Di Matteo, V., Di Mascio, M., y Esposito, E. (2000). Preferential modulation of mesolimbic vs. nigrostriatal dopaminergic function by serotonin 2C/2B receptor agonists: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Synapse* 35, 53 - 61. Marquis KL, Sabb AL, Logue SF, Brennan JA, Piesla MJ, Comely TA, Grauer SM, Ashby CR, Jr., Nguyen HQ,  
65

Dawson LA, Barrett JE, Stack G, Meltzer HY, Harrison BL, Rosenzweig-Lipson S (2007) WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole]: A novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor-selective agonist with preclinical antipsychotic-like activity. *J Pharmacol Exp Ther* 320: 486-496. Por lo tanto, se espera que los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> disminuyan selectivamente los niveles de dopamina mesolímbica sin afectar a la vía nigroestriatal evitando de este modo los efectos secundarios de EPS de los antipsicóticos típicos. Varios agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> han mostrado actividad antipsicótica en los modelos animales de esquizofrenia sin EPS en base a la falta de efecto en la catalepsia [Marquis KL, Sabb AL, Logue SF, Brennan JA, Piesla MJ, Comery TA, Grauer SM, Ashby CR, Jr., Nguyen HQ, Dawson LA, Barrett JE, Stack G, Meltzer HY, Harrison BL, Rosenzweig-Lipson S (2007) WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole]: A novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor-selective agonist with preclinical antipsychotic-like activity. *J Pharmacol Exp Ther* 320: 486-496. Siuciak JA, Chapin DS, McCarthy SA, Guanowsky V, Brown J, Chiang P, Marala R, Patterson T, Seymour PA, Swick A, Iredale PA (2007) CP-809,101, a selective 5-HT<sub>2C</sub> agonist, shows activity in animal models of antipsychotic activity. *Neuropharmacology* 52: 279-290]. La actividad antipsicótica de los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> sin EPS acoplado con sus efectos beneficiosos en trastornos del estado de ánimo y cognitivos y sus efectos de tipo antiobesidad hacen de los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> agentes únicos para tratar la esquizofrenia [Rosenzweig-Lipson S, Dunlop J, Marquis KL (2007) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists as an innovative approach for psychiatric disorders. *Drug news Perspect*, 20: 565-571. Dunlop J, Marquis KL, Lim HK, Leung L, Kao J, Cheesman C, Rosenzweig-Lipson S (2006). Pharmacological profile of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist WAY-163909; therapeutic potential in multiple indications. *CNS Dug Rev*. 12: 167-177.]

Además, la modulación de 5-HT<sub>2C</sub> se ha visto implicada en la epilepsia [Isaac M (2005). Serotonergic 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a potential therapeutic target for the antiepileptic drugs. *Curr. Topics Med. Chem.* 5: 59: 67], psoriasis [Thorslund K, Nordlind K (2007). Serotonergic drugs-a possible role in the treatment of psoriasis? *Drug News Perspect* 20: 521-525], enfermedad de Parkinson y trastornos motores relacionados [Esposito E, Di Matteo V, Pierucci M, Benigno A, Di Giavanni, G (2007). Role of central 5-HT<sub>2C</sub> receptor in the control of basal ganglia functions. *The Basal Ganglia Pathophysiology: Recent Advances* 97-127], déficits del comportamiento [Barr AM Lahmann-Masten V, Paulus M, Gainetdinov RP, Caron MG, Geyer MA (2004). The selective serotonin-2A receptor antagonist M100907 reverses behavioral deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 23: 221-228], ansiedad [Dekeyne A, Mannoury la Cour C, Gobert A, Brocco M, Lejuene F, Serres F, Sharp T, Daszuta A, Soumier A, Papp M, Rivet. JM, Flik G, Cremers TI, Muller O Lavielle G, Millan MJ (2008). S32006, a novel 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models. *Psychopharmacology* 199: 549-568. Nunes-de-Souza V, Nunes-de-Souza RI, Rodgers RJ, Canto-de-Souza A (2008). 5-HT<sub>2</sub> receptor activation in the midbrain periaqueductal grey (PAG) reduces anxiety-like behavior in mice. *Behav. Brain Res.* 187: 72-79.], migraña [Leone M, Rigamonti A, D'Amico D, Grazi L, Usai S, Bussone G (2001). The serotonergic system in migraine. *Journal of Headache and Pain* 2 (Suppl. 1): S43-S46], enfermedad de Alzheimer [Arjona AA, Pooler AM, Lee RK, Wurtman RJ (2002). Effect of a 5-HT<sub>2C</sub> serotonin agonist, dexnorfenfluramine, on amyloid precursor protein metabolism in guinea pigs. *Brain Res.* 951: 135-140], dolor y lesión de la médula espinal [Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Hagihira S, Shibata M, Ueda K, Masimo T (2008). The role of RNA editing of the serotonin 2C receptor in a rat model of oro-facial neuropathic pain. *The European Journal of Neuroscience* 27: 2373-2379. Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Takashina M, Hagihira S, Shibata M, Ueda K, Mashimo T (2008). Serotonin 2C receptor mRNA editing in neuropathic pain model. *Neurosci. Res.* 60: 228-231. Kao T, Shumsky JS, Jacob-Vadakot S, Timothy HB, Murray M, Moxon, KA (2006). Role of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor in improving weight-supported stepping in adult rats spinalized as neonates. *Brain Res.* 1112: 159-168.], disfunción sexual [Motofei IG (2008). A dual physiological character for sexual function: the role of serotonergic receptors. *BJU International* 101: 531-534. Shimada I, Maeno K, Kondoh Y, Kaku H, Sugawara K, Kimura Y, Hatanaka K., Naitou Y, Wanibuchi F, Sakamoto S., Tsukamoto S (2008). Synthesis and structure-activity relationships of a series of benzazepine derivatives as 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 16: 3309-3320.], dejar de fumar [Fletcher PJ, Le AD, Higgins GA (2008). Serotonin receptors as potential targets for modulation of nicotine use and dependence. *Progress Brain Res.* 172: 361-83], dependencia a sustancias [Bubar MJ, Cunningham KA (2008). Prospects for serotonin 5-HT<sub>2R</sub> pharmacotherapy in psychostimulant abuse. *Progress Brain Res.* 172: 319-46], e hipertensión ocular [Sharif NA, McLaughlin MA, Kelly CR (2006). AL-34662: a potent, selective, and efficacious ocular hypotensive serotonin-2 receptor agonist. *J Ocul Pharmacol Ther.* 23: 1-13].

Además, la modulación de 5HT puede ser útil en el tratamiento del dolor, tanto dolor neuropático como nociceptivo, véase por ejemplo la publicación de solicitud de Patente de Estados Unidos N° de US2007/0225277. Obata, Hideaki; Ito, Naomi; Sasaki, Masayuki; Saito, Shigeru; Goto, Fumio. Possible involvement of spinal noradrenergic mechanisms in the antiallodynic effect of intrathecally administered 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists in the rats with peripheral nerve injury, *European Journal of Pharmacology* (2007), 567 (1-2), 89-94. Serotonin 2C receptor mRNA editing in neuropathic pain model. Nakae, Aya; Nakai, Kunihiko; Tanaka, Tatsuya; Takashina, Masaki; Hagihira, Satoshi; Shibata, Masahiko; Ueda, Koichi; Mashimo, Takashi. Departamento de Anestesiología y Medicina de Cuidados Intensivos, Escuela de Graduados en Medicina, Universidad de Osaka, Neuroscience Research (Amsterdam, Holanda) (2008), 60 (2), 228-231. Antiallodynic effects of intrathecally administered 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists in rats with nerve injury. Obata, Hideaki; Saito, Shigeru; Sakurazawa, Shinobu; Sasaki, Masayuki; Usui, Tadashi; Goto, Fumio. Departamento de Anestesiología, Escuela de Graduados en Medicina de la Universidad de Gunma, Maebashi, Gunma, Japón. *Pain* (2004), 108 (1-2), 163-169. Influence of 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) on the antinociceptive effect of serotonin (5-HT) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist in male and female rats. Brus,

Ryszard; Kasperska, Alicja; Oswiecimska, Joanna; Szkilnik, Ryszard. Departamento de Farmacología, Universidad Silesian Medical, Zabrze, Pol. Medical Science Monitor (1997), 3 (5), 654-656.

5 La modulación de los receptores 5HT<sub>2</sub> puede ser beneficiosa en el tratamiento de afecciones relacionadas con la función de la vejiga, en particular, la incontinencia urinaria. [Discovery of a novel azepine series of potent and selective 5-HT<sub>2C</sub> agonists as potential treatments for urinary incontinence. Brennan, Paul E.; Whitlock, Gavin A.; Ho, Danny K.II.; Conlon, Kelly; McMurray, Gordon. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19 (17), 4999-5003. Investigation of the role of 5-HT<sub>2</sub> receptor subtypes in the control of the bladder and the urethra in the anesthetized female rat. Mbaki, Y.; Ramage, A. G. Departamento de Farmacología, University College London, Londres, Reino Unido. British Journal of Pharmacology (2008), 155 (3), 343-356]. En particular, se ha mostrado que los compuestos con actividad agonista a 5-HT<sub>2C</sub> son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria, véase por ejemplo las publicaciones de solicitud de Patente de Estados Unidos N° US2008/0146583 y N° US 2007/0225274.

15 Debido a su perfil de unión, los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades que responden a ligandos del receptor 5-HT<sub>6</sub> (o que son susceptibles de tratamiento con un ligando del receptor 5-HT<sub>6</sub>), es decir, son eficaces para tratar aquellos trastornos o enfermedades médicas en los que el ejercicio de una influencia (modulación) sobre los receptores 5-HT<sub>6</sub> conduce a una mejora en el cuadro clínico o a la enfermedad que se está curando. Los ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

20 Se entiende que los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central se refieren a trastornos que afectan a la médula espinal y, en particular, al cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" representa alteraciones y/o anomalías que, como regla, se contemplan como afecciones o funciones patológicas y que se pueden manifestar por sí mismas a en forma signos, síntomas, y/o funcionamientos anómalos en particular. Mientras que el tratamiento de acuerdo con la invención se puede dirigir hacia los trastornos individuales, es decir anomalías o afecciones patológicas, también es posible para varias anomalías, que causalmente pueden estar unidas entre sí, para su combinación en patrones, es decir síndromes, que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

30 Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son trastornos particulares que responden a una modulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>. Estos incluyen disfunciones cognitivas, tales como un déficit de memoria, cognitivo y aprendizaje, en particular asociados con la enfermedad de Alzheimer, declive cognitivo relacionado con la edad y deterioro cognitivo leve, síndrome de trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficit cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivo compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo Circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales tales como Síndrome del Intestino Irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como apoplejía, traumatismo en la columna vertebral o en la cabeza y lesiones en la cabeza, tales como hidrocefalia, adicción a fármacos y obesidad.

40 Las enfermedades por adicción incluyen trastornos psiquiátricos y alteraciones del comportamiento que son causadas por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades por adicción, tales como la adicción al juego (trastornos del control de impulsos no clasificados en otra parte). Los ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo, morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloruro GABA, agentes sedantes, agentes hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina (éxtasis); anfetaminas y sustancias de tipo anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes que incluyen cafeína. Las sustancias adictivas que entran particularmente en consideración son opioides, cocaína, anfetaminas o sustancias de tipo anfetamina, nicotina y alcohol.

50 Con respecto al tratamiento de las enfermedades por adicción, se da preferencia particular a los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) que por sí mismos no poseen ningún efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en un ensayo que usa ratas, las cuales, después de haber sido administradas con los compuestos que se pueden usar de acuerdo con la invención, reducen su autoadministración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo cocaína.

55 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas se pueden atribuir al menos parcialmente a una actividad anómala de los receptores 5-HT<sub>6</sub>.

60 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento está dirigido, en particular, hacia esos trastornos que pueden estar influenciados preferentemente, dentro del sentido de un tratamiento medicinal conveniente, por la unión de parejas de unión administradas por vía exógena (ligandos) a los receptores 5-HT<sub>6</sub>.

65 Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan frecuentemente por el desarrollo progresivo, es decir, por el cambio de las condiciones que se han descrito anteriormente durante el curso del tiempo; como una regla, la gravedad aumenta y las afecciones posiblemente se

pueden integrar entre sí o pueden aparecer otras afecciones además las que ya existen.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para tratar un gran número de signos, síntomas y/o funcionamientos anómalos que están conectados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las afecciones que se han mencionado anteriormente. Estos signos, síntomas y/o funcionamientos anómalos incluyen, por ejemplo, una  
 10 relación alterada con la realidad, falta de conocimiento y capacidad de cumplir con las normas sociales habituales o con las demandas hechas por la vida, cambios en el temperamento, cambios en las actividades individuales, tales como hambre, sueño, sed, etc, y en el estado de ánimo, alteraciones en la capacidad de observar y combinar, cambios de personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, alteraciones del ego, distracción,  
 15 ambivalencia, autismo, despersonalización y falsas percepciones, ideas delirantes, conversación gritando, falta de sinquinesia, andar a paso de marcha, postura de flexión del tronco y extremidades, temblores, pobreza de la expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad impedida y arrogancia, capacidad de asociación empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, alteraciones de pánico, síndrome de abstinencia en asociación con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia,  
 20 síndromes disquinéticos y trastornos con tics, por ejemplo corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo vértigo posicional periférico, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondria y similares.

20 Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular en forma de profilaxis de recaídas o profilaxis de fases, así como el tratamiento de los signos, síntomas y/o funcionamientos anómalos agudos o crónicos. El tratamiento se puede orientar de forma sintomática, por ejemplo como supresión de síntomas. Se puede llevar a cabo durante un corto periodo de tiempo, se puede orientar a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de la terapia de mantenimiento.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención son preferentemente adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, más preferentemente para el tratamiento de disfunciones cognitivas y en particular, para tratar disfunciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia o con la enfermedad de Alzheimer.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para tratar enfermedades por adicción causadas, por ejemplo, por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como agentes farmacéuticos, narcóticos, nicotina o alcohol, incluyendo los trastornos psíquicos y las alteraciones del comportamiento relacionadas con éstas.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para tratar trastornos nutricionales, tales como obesidad, así como enfermedades relacionadas con éstos, tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades digestivas, enfermedades respiratorias, cáncer o diabetes de tipo 2.

40 Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos implica un método. En este método, una cantidad eficaz de uno o más compuestos, como una regla formulada de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo a tratar, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productor o animal doméstico. Si se indica un tratamiento de este tipo, y de qué forma se debe llevar a cabo, depende del caso individual y está sujeto a evaluación médica (diagnóstico) que toma en consideración los signos, síntomas y/o funcionamientos anómalos que están presentes, los riesgos de desarrollo de  
 45 signos, síntomas y/o funcionamientos anómalos en particular, y otros factores.

50 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o de los compuestos activos que son eficaces para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un sujeto en particular (por ejemplo, un mamífero, preferiblemente, un ser humano (paciente)), composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto en particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que se está tratando y la afección y la historia médica anterior del paciente que se está tratando. Sin embargo, está dentro de la habilidad de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a un sujeto en forma de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los  
 60 compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que prescribe dentro del alcance del juicio médico razonable. En nivel de dosis específica terapéuticamente eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto

específico usado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la habilidad de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.

- 5 La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrados a un sujeto (es decir, un mamífero, tal como un ser humano) varía de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosis más preferentes pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en dosis múltiples para los fines de la administración. Por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener  
10 dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

#### e. Composiciones Farmacéuticas

- 15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en lo sucesivo no pertenecen al alcance de la invención y se proporcionan simplemente como una divulgación.

En otra realización adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden los compuestos de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención  
20 comprenden compuestos de la presente invención que se pueden formular junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico.

En otra realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con uno o más compuestos que no son los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de uno o más compuestos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a, uno o más fármacos de  
25 potenciación cognitiva.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (tal como en forma de polvos, pomadas o gotas), por vía bucal o en forma de una pulverización oral o nasal. La expresión "por vía parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular,  
35 intraperitoneal, intraesternal, cutánea e intraarticular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a carga, diluyente, material de encapsulación o agente auxiliar de formulación sólido, semisólido o líquido inerte, no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son  
40 azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados a, carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y  
45 aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón de fosfato, así como otros agentes lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación,  
50 agentes de revestimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes que también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como  
55 polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tal como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tal como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el  
60 mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulgentes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También se puede desear la inclusión de agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar mediante la inclusión de



agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco después depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, la tasa de liberación del fármaco se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes para esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o en otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) agentes humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la solución tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) agentes absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita y i) agentes lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando dichos vehículos tal como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos en conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición tal que liberen solamente el principio o principios activos, o con preferencia, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los vehículos que se han mencionado anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agente solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulgentes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar por mezcla de los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto

activo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos o de otras sustancias lípidas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido metabolizable y fisiológicamente aceptable, no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferentes son fosfolípidos y fosfatidilcolinas naturales y sintéticas (lecitinas) usada separadamente o en conjunto.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o agente propulsor necesario que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y soluciones oculares están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del juicio médico responsable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas y similares y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen las sales farmacéuticamente aceptables en detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 y siguientes.). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o separadamente haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmiato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con dichos agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tal como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden usar para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen dichos ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y dichos ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada a, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y amoniaco cuaternario no tóxico y cationes de amina que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, etilamonio y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

La presente invención también contempla los compuestos de la presente invención formados por medios sintéticos o formados mediante una biotransformación *in vivo*.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas, que incluyen formas hidratadas, tales como semihidratados. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de la invención.

#### f. Síntesis General

La presente divulgación pretende incluir compuestos que se describen en el presente documento ya se preparen

mediante procesos sintéticos o mediante procesos metabólicos. La preparación de los compuestos mediante procesos metabólicos incluye a los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o a los procesos que se producen *in vitro*.

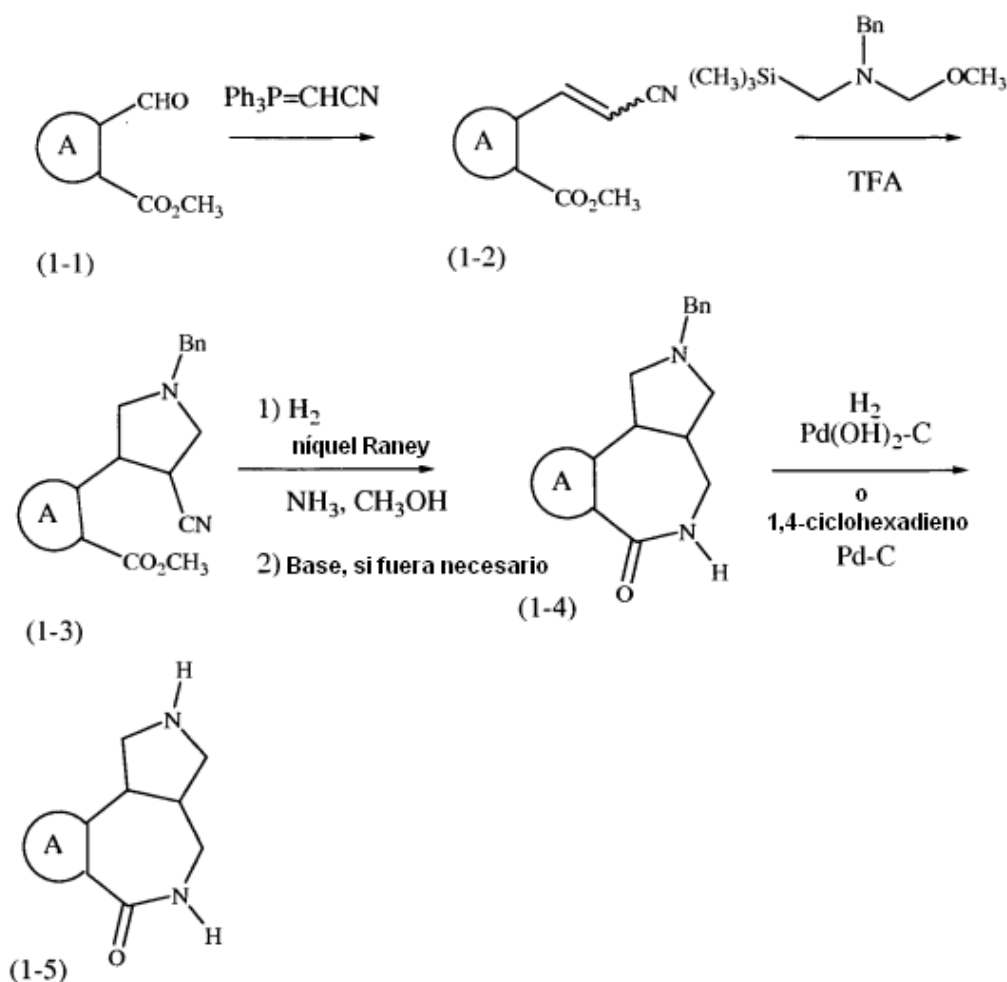
5 Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden preparar mediante una diversidad de procesos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento, donde los grupos A y G<sup>1</sup> tienen los significados tal como se establece en la sección Sumario de la Invención a menos que se indique lo contrario, se pueden sintetizar como se muestra en los Esquemas 1, 2, 3, 7, 10, 15 y 17.

10

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los Esquemas que siguen a continuación son: Ac para acetilo; Ac<sub>2</sub>O para anhídrido acético; Bn para bencilo; Boc para *t*-butoxicarbonilo; Boc<sub>2</sub>O para bicarbonato de di-*tert*-butilo; Bu para butilo; *t*-Bu para *tert*-butilo; (CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub> para paraformaldehído; DMAP para 4-(dimetilamino)piridina; Et para etilo; EtOH para etanol; HOAc para ácido acético; KOtBu para *t*-butóxido potásico; LDA para diisopropil amida de litio; MP-BH<sub>3</sub>CN para resina macroporosa de cianoborohidruro; NEt<sub>3</sub> para trietilamina, OAc para acetato; Ph para fenilo; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; TBS para *t*-butildimetilsililo; TBTU para tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TFA para ácido trifluoroacético; y Ts para *p*-toluenosulfonilo.

15

### Esquema 1



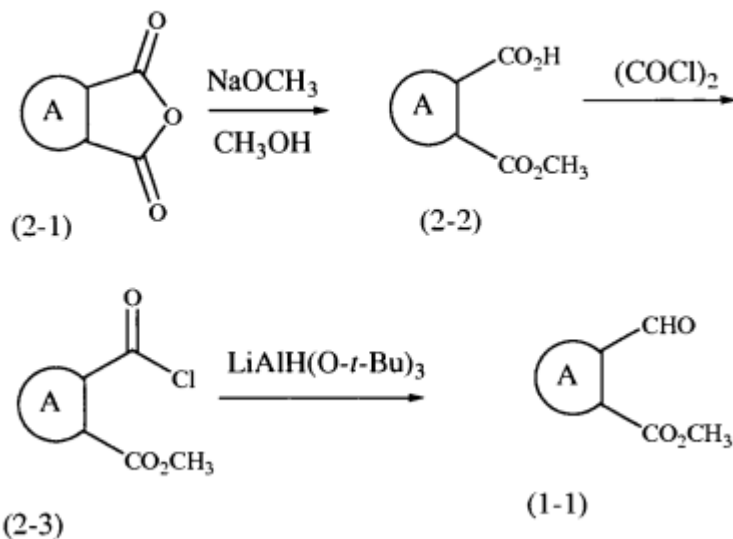
20

Como se resume en el Esquema 1, los compuestos de fórmulas (1-4) y (1-5), donde A es como se ha definido en el Sumario de la Invención, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (1-1). Los compuestos de fórmula (1-1) se pueden tratar con (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo en un disolvente tal como tolueno calentado para proporcionar los compuestos de fórmula (1-2). Los compuestos de fórmula (1-2) se pueden hacer reaccionar con *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de fórmula (1-3). Los compuestos de fórmula (1-3) se pueden reducir con hidrógeno en presencia de níquel Raney® en una mezcla

25

de amoníaco en metanol para dar los compuestos de fórmula (1-4). En algunos casos, el compuesto intermedio de amina no se cierra. En esos casos, el tratamiento con una base tal como metóxido sódico en metanol calentado opcionalmente libera los compuestos de fórmula (1-4). El resto bencilo de los compuestos de fórmula (1-4) se puede retirar por hidrogenación catalítica en presencia de hidróxido de paladio (II) sobre carbono opcionalmente calentado en un disolvente tal como metanol para dar los compuestos de fórmula (1-5). Como alternativa, los compuestos de fórmula (1-4) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (1-5) mediante un proceso de hidrogenación por transferencia usando 1,4-ciclohexadieno o formiato amónico en presencia de un catalizador tal como paladio al 10 % sobre carbono en presencia de ácido acético en un disolvente calentado opcionalmente tal como etanol.

## Esquema 2



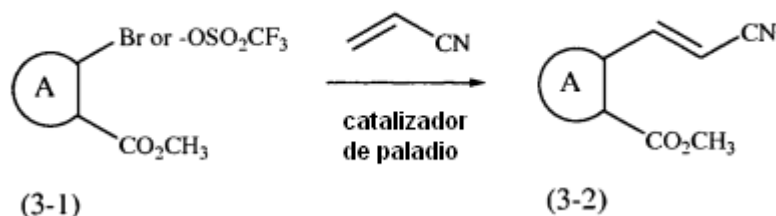
10

Como se perfila en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (1-1), donde A es como se ha definido en el Sumario de la Invención se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (2-1). En consecuencia, los anhídridos de fórmula (2-1) se pueden tratar con un alcóxido, tal como metóxido sódico, en metanol a o a aproximadamente la temperatura ambiente para dar, después de acidificación, los compuestos de fórmula (2-2). Los compuestos de fórmula (2-2) se convierten en el correspondiente cloruro de ácido (2-3) por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. A continuación, el resto de cloruro de ácido se puede reducir selectivamente con un agente tal como hidruro de tri-*t*-butoxialuminio y litio en un disolvente tal como diglme inicialmente a  $-70^\circ\text{C}$  seguido de calentamiento gradual a temperatura ambiente para dar los compuestos de fórmula (1-1). Los compuestos de fórmula (1-1) se pueden usar como se describe en el Esquema 1.

15

20

## Esquema 3



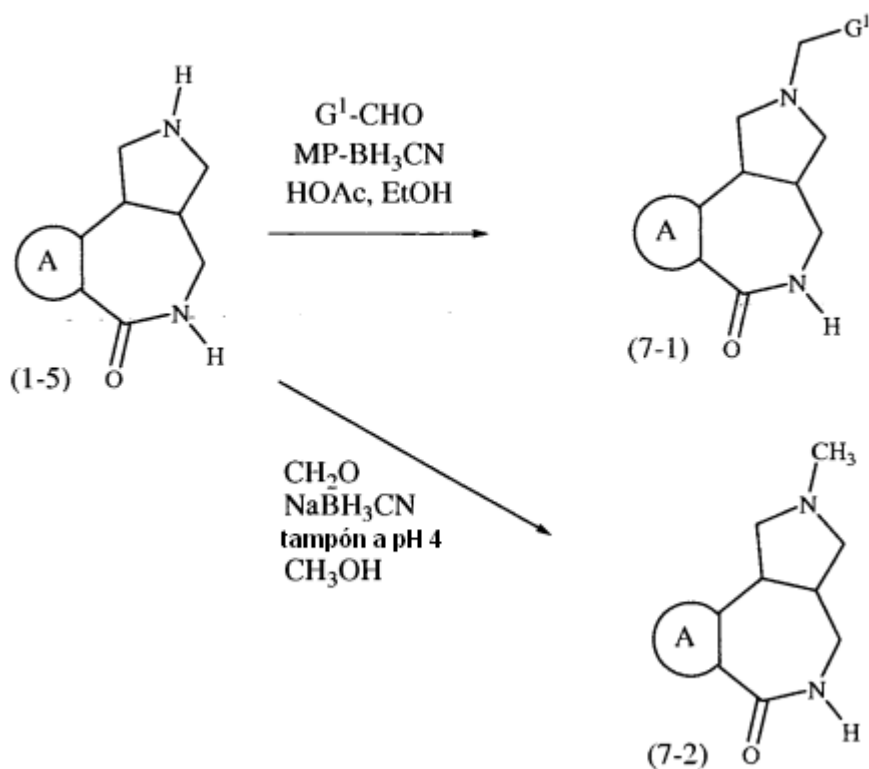
Como se perfila en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (3-2), donde A es como se ha definido en el Sumario de la Invención se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (3-1). Los compuestos de fórmula (3-1) se pueden hacer reaccionar con acrilonitrilo en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio (II), un ligando tal como tri(*o*-tolil)fosfina, y una base tal como acetato sódico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida calentada a  $120\text{-}135^\circ\text{C}$  durante un periodo de 15 a 60 horas para dar los compuestos de fórmula (3-2). Las condiciones alternativas para producir los compuestos de fórmula (3-2) a partir de (3-1) incluyen la reacción con los compuestos de fórmula (3-1) con acrilonitrilo en presencia de un catalizador tal como tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0), un ligando tal como tri-*tert*-butilfosfina o tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio, y una base tal como *N,N*-díciclohexilmetilamina en un disolvente tal como 1,4-dioxano calentado de  $40\text{ a }80^\circ\text{C}$  durante de 1 a 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Los grupos yodo o trifluorometanosulfonato pueden estar sustituidos por bromo en los

25

30

compuestos de fórmula (3-1). Los compuestos de fórmula (3-2) se pueden usar en el Esquema 1 para los compuestos de fórmula (1-2).

### Esquema 7

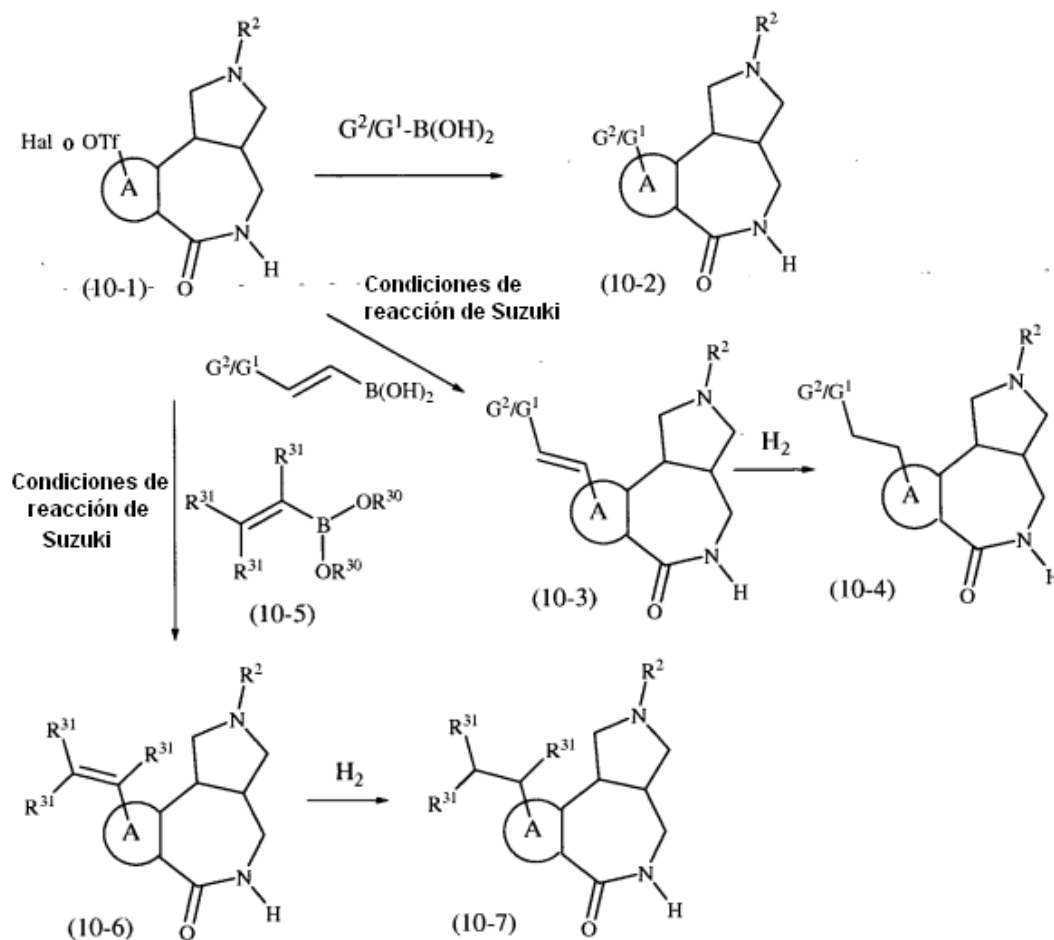


5

Como se perfila en el Esquema 7, los compuestos de fórmula (7-1) y (7-2), donde A y  $G^1$  son como se ha definido en el Sumario de la Invención, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (1-5). Los compuestos de fórmula (1-5) se pueden hacer reaccionar con un aldehído de fórmula  $G^1\text{-CHO}$  en presencia de resina macroporosa de cianoborohidruro y ácido acético en un disolvente tal como etanol calentado a o a aproximadamente  $65\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 a 24 horas para dar los compuestos de fórmula (7-1). El formaldehído se puede sustituir por  $G^1\text{-CHO}$  para preparar los compuestos de fórmula (7-2). Como alternativa, los compuestos de fórmula (1-5) se pueden hacer reaccionar con formaldehído en presencia de cianoborohidruro sódico en tampón de acetato metanólico para dar los compuestos de fórmula (7-2).

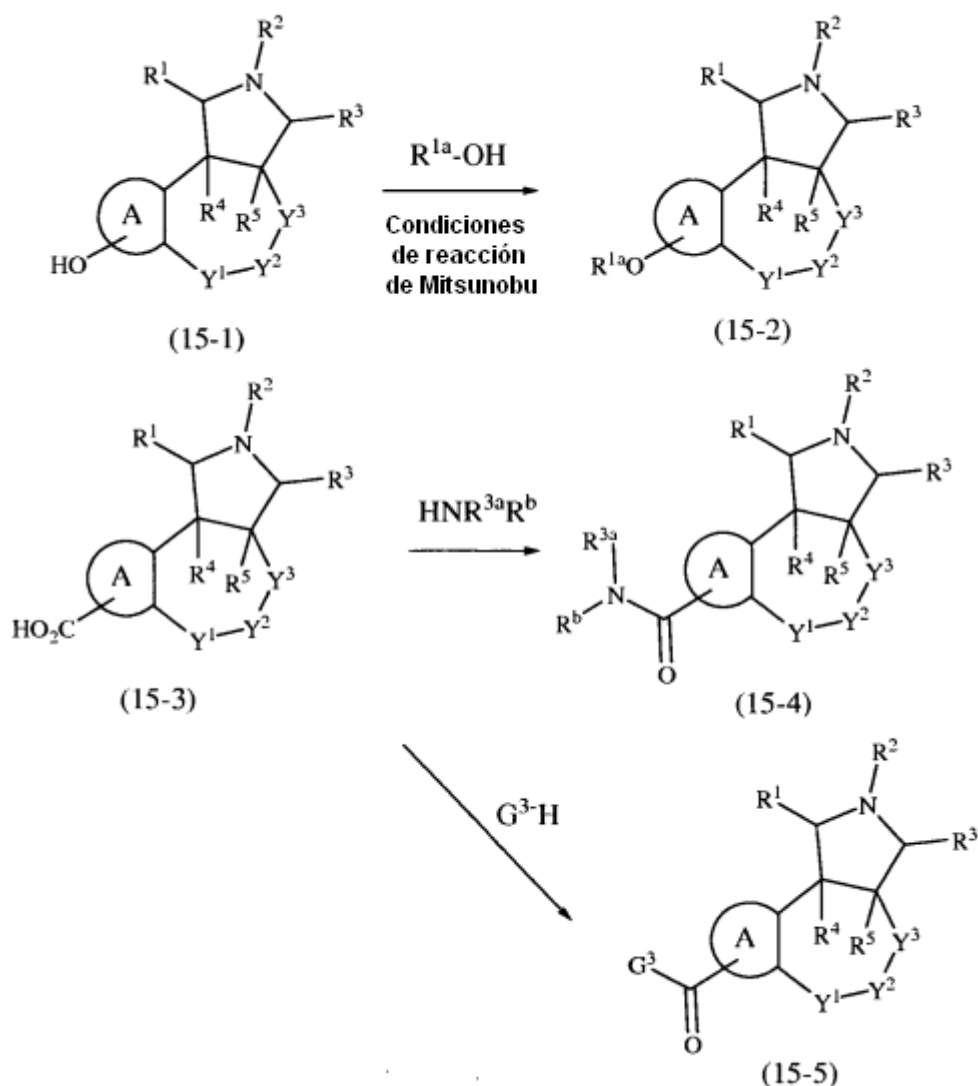
10

## Esquema 10



Como se perfila en el Esquema 10, los compuestos de fórmula (10-2), (10-3), y (10-4), donde A, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, y R<sup>2</sup> son como se ha definido en el Sumario de la Invención excepto en que R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-G<sup>1</sup> o -CH<sub>3</sub>, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (10-1). Los compuestos de fórmula (10-1), donde Hal es cloro, bromo, o yodo y OTf es trifluorometanosulfonato se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico de fórmula G<sup>2</sup>/G<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub> o el boronato correspondiente en condiciones de reacción de Suzuki para dar los compuestos de fórmula (10-2). Las condiciones de reacción de Suzuki incluyen una o más bases tales como carbonato de cesio, carbonato potásico o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, un catalizador tal como acetato de paladio (II), un ligando tal como tri-*tert*-butilfosfina o 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano calentado convencionalmente o en un reactor de microondas a o a aproximadamente 150 °C durante 30 a 70 minutos. Un conjunto de condiciones de reacción de Suzuki alternativas incluyen una base tal como carbonato potásico, un catalizador de paladio soportado en sólido tal como FC-1007, en un disolvente tal como etanol calentado en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 a 60 minutos. De forma análoga, los compuestos de fórmula (10-1) se pueden transformar en los compuestos de fórmula (10-3) usando las condiciones de reacción de Suzuki que se han descrito anteriormente excepto en que se usa ácido estiril-borónico o boronato. Los compuestos de fórmula (10-3) se pueden reducir con hidrógeno (207 kPa) en presencia de un catalizador tal como paladio al 5 % sobre carbono en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente para formar los compuestos de fórmula (10-4). Los compuestos de fórmula (10-1) también se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (10-5), donde cada R<sup>30</sup> es hidrógeno, alquilo, o junto con los átomos de oxígeno y el átomo de boro adyacente al que están unidos forman un dioxaborolano o un dioxaborinano y cada R<sup>31</sup> está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, o haloalquilo o dos grupos R<sup>31</sup> tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo sustituido o sin sustituir, en condiciones de reacción de Suzuki para dar los compuestos de fórmula (10-6). Los compuestos de fórmula (10-6) se pueden reducir con hidrógeno y un catalizador apropiado para dar los compuestos de fórmula (10-7).

## Esquema 15



- Como se describe en el Esquema 15, los compuestos de fórmula (15-2), donde  $R^{1a}$  y A son como se ha definido en el Sumario de la Invención,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H,  $R^2$  es H, o  $\text{CH}_2\text{-G}^1$  o  $-\text{CH}_3$ ,  $Y^1$  es C(O),  $Y^2$  es NH e  $Y^3$  es  $\text{CH}_2$ , se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (15-1). Los compuestos de fórmula (15-1) se pueden tratar con un alcohol,  $R^{1a}\text{-OH}$ , en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DBAD) y trifetilfosfina, que opcionalmente puede estar soportado sobre polímero, en un disolvente tal como tetrahidrofurano para dar los compuestos de fórmula (15-2).
- 10 También como se describe en el Esquema 15, los compuestos de fórmula (15-4) y de fórmula (15-5), donde  $R^b$ ,  $R^{3a}$ , A y  $G^3$  son como se ha definido en el Sumario de la Invención,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H,  $R^2$  es H, o  $\text{CH}_2\text{-G}^1$  o  $-\text{CH}_3$ ,  $Y^1$  es C(O),  $Y^2$  es NH e  $Y^3$  es  $\text{CH}_2$ , se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (15-3). Los compuestos de fórmula (15-3) se pueden acoplar con una amina,  $\text{HNR}^{3a}R^b$ , o heterociclo que contiene nitrógeno,  $G^3\text{-H}$ , en condiciones de formación de enlace de amida para proporcionar los compuestos de fórmula (15-4) y de fórmula (15-5), respectivamente. Los ejemplos de condiciones conocidas para generar amidas a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una amina o heterociclo que contiene nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, añadir un reactivo de acoplamiento tal como pero no limitado a clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDCI, EDAC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (TBTU). Los reactivos de acoplamiento se pueden añadir en forma de un sólido, una solución o como el reactivo unido a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos auxiliares de acoplamiento pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos auxiliares de acoplamiento que se usan a menudo en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, 4-

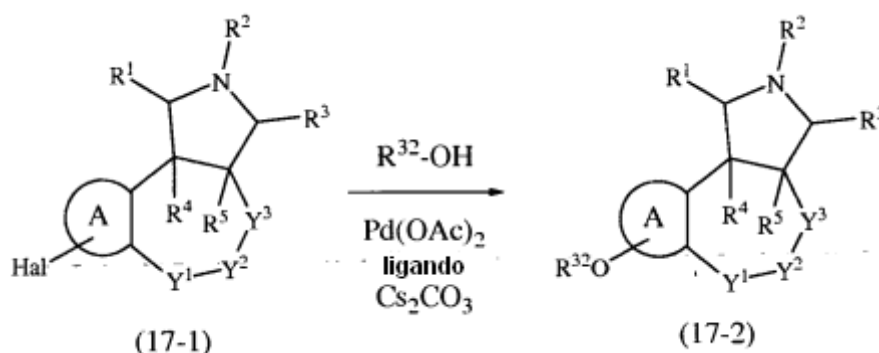
dimetilaminopiridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción de acoplamiento se puede realizar en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilietilamina. La reacción de acoplamiento se puede realizar en disolventes tales como, pero no limitados a, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, piridina y acetato de etilo o una combinación de los mismos. La reacción se puede realizar a

5

temperaturas ambiente o elevada. Como alternativa, los compuestos de fórmula (15-4) y de fórmula (15-5) se pueden producir a partir de los compuestos de fórmula (15-3) por conversión inicial (15-3) en el cloruro de ácido correspondiente. El cloruro de ácido se puede preparar típicamente por suspensión del ácido carboxílico (15-3) en un disolvente tal como diclorometano y después añadiendo cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. El disolvente se puede retirar por evaporación, y el cloruro de ácido redissolver en un disolvente tal como tetrahidrofurano o piridina. La adición de una amina,  $\text{HNR}^{\text{3a}}\text{R}^{\text{b}}$ , o heterociclo que contiene nitrógeno,  $\text{G}^{\text{3}}\text{-H}$ , en presencia de base de Hunig proporcionará los compuestos de fórmula (15-4), o de fórmula (15-5), respectivamente. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente o elevada durante un periodo que varía de varias horas a

10

15



Como se describe en el Esquema 17, los compuestos de fórmula (17-2); donde A es como se ha definido en el Sumario de la Invención,  $\text{R}^{\text{1}}$ ,  $\text{R}^{\text{3}}$ ,  $\text{R}^{\text{4}}$  y  $\text{R}^{\text{5}}$  son H,  $\text{R}^{\text{2}}$  es H, o  $\text{CH}_2\text{-G}^{\text{1}}$  o  $\text{-CH}_3$ ,  $\text{Y}^{\text{1}}$  es C(O),  $\text{Y}^{\text{2}}$  es NH e  $\text{Y}^{\text{3}}$  es  $\text{CH}_2$  y  $\text{R}^{\text{32}}$  es alquilo,  $\text{G}^{\text{1}}$ ,  $\text{-(CR}^{\text{4a}}\text{R}^{\text{5a}}\text{)}_m\text{-G}^{\text{1}}$ ,  $\text{G}^{\text{2}}$ , o  $\text{-(CR}^{\text{4a}}\text{R}^{\text{5a}}\text{)}_m\text{-G}^{\text{2}}$ , donde  $\text{G}^{\text{1}}$ ,  $\text{G}^{\text{2}}$ ,  $\text{R}^{\text{4a}}$ ,  $\text{R}^{\text{5a}}$ , y m son como se ha definido en el Sumario de la Invención; se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (17-1). Los compuestos de fórmula (17-1) donde Hal es cloro, bromo o yodo, se pueden tratar con alcoholes o fenoles,  $\text{R}^{\text{32}}\text{-OH}$ , en presencia de acetato de paladio (II), un ligando tal como 2-di-*tert*-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo, una base tal como carbonato de cesio, y un disolvente calentado tal como tolueno en una atmósfera inerte para dar los compuestos de fórmula (17-2).

20

25

Se observará que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos tal como se ilustra en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no se deben leer como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes de los métodos sintéticos y de los ejemplos específicos están incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones.

30

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos y los sustituyentes usados en particular presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción las puede seleccionar fácilmente un experto habitual en la materia. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos. Las reacciones se pueden tratar de la manera convencional, por ejemplo, por eliminación del disolvente a partir del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con las metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, los materiales de partida y los reactivos están disponibles en el mercado o los puede preparar un experto en la materia a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos que se describen en la literatura química.

35

40

Las experimentaciones de rutina, que incluyen la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, reactivos y secuencia de la ruta sintética, protección de cualquier funcionalidad química que puede no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores y los métodos adecuados para proteger y desproteger los diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Las síntesis de los compuestos de la invención se pueden conseguir mediante métodos análogos a los que se describen en los esquemas sintéticos que se han descrito anteriormente en el presente documento y en los ejemplos específicos.

45

50



Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante procedimientos seccionados a partir de técnicas químicas orgánicas convencionales, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a las de los esquemas que se han descrito anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

5 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener realizando uno de los procedimientos que se describen en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o compuestos intermedios usando un procedimiento  
10 convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De forma análoga, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, se puede obtener realizando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como un material de partida, o por resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o compuestos intermedios  
15 usando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

### g. Ejemplos

Los procesos de la presente invención se entenderán mejor por referencia a los Ejemplos siguientes, que pretenden ser una ilustración de y no una limitación del alcance de la solicitud. Los ejemplos 1-4, 22-38, 40-53, 55-70, 75-92, 97-106, 110, 112-162, 164-186, 195-213, 216-221, 227-232, 236-253, 255-259, 265, 267, 274-279 forman parte de la invención; los otros Ejemplos se proporcionan como comparativa.

**Abreviaturas:** AA para acetato amónico; APCI para ionización química a presión atmosférica; ac para acuoso; DCI para ionización por desorción química; DMSO para dimetilsulfóxido; eq para equivalente o equivalentes; ESI para ionización por electrospray; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; LC/MS para cromatografía líquida/espectrometría de masas; PS para polímero soportado; kPa para kiloPascal; TFA para ácido trifluoroacético; TLC para cromatografía en capa fina.

**Procedimiento analítico por HPLC (LC/MS):** LC/MS analítica se realizó en un espectrómetro de masas Finnigan Navigator y un sistema para HPLC Agilent 1100 ejecutando Xcalibur 1.2, Open-Access 1.3, y software de inicio de sesión personalizado. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en condiciones de ionización APCI positiva. El sistema de HPLC estaba compuesto por una bomba Cuaternaria Agilent, desgasificador, compartimento de columna, automuestreador y detector de fotodiodos en serie, con un detector evaporativo de dispersión de luz Sedere Sedex 75. La columna usada fue una Luna® Combi-HTS de 5 µm C8 (2) de 100 Å de Phenomenex® (2 × 30 mm).

**Método de ácido trifluoroacético (TFA):** Se usó un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 2,0 ml/minuto (A al 10 % durante 0-0,1 minutos, A al 10-100 % durante 0,1-2,6 minutos, A al 100 % durante 2,6-2,9 minutos, A al 100-10 % durante 2,9-3,0 minutos. Demora de 0,5 minutos después de la ejecución).

**Método de acetato de amonio (AA):** Se usó un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % (A) y acetato amónico 10 mM en agua (B), a un caudal de 2,0 ml/minuto (A al 10 % durante 0-0,1 minuto, A al 10-100 % durante 0,1-2,6 minutos, A al 100 % durante 2,6-2,9 minutos, A al 100-10 % durante 2,9-3,0 minutos. Demora de 0,5 minutos después de la ejecución).

**Procedimiento de HPLC preparativa:** A menos que se indique lo contrario, los compuestos purificados por HPLC usaron el siguiente protocolo. Las muestras se purificaron por HPLC preparativa en una columna de empaquetamiento AXIA Luna de 5 µm C8(2) de 100 Å de Phenomenex (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (A al 10 % durante 0-0,5 minutos, gradiente lineal de A al 10-95 % durante 0,5-7,0 minutos, A al 95 % durante 7,0-10,0 minutos, gradiente lineal de A al 95-10 % durante 10,0-12,0 minutos). Las muestras se inyectaron en 1,5 ml de dimetilsulfóxido:metanol (1:1). Con las muestras especificadas, se usó acetato amónico en lugar de ácido trifluoroacético. Se usó un sistema de purificación a petición del cliente, que consistía en los siguientes módulos: bomba preparativa Waters LC4000; detector de fotodiodos en serie Waters 996; automuestreador Waters 717+; módulo Waters SAT/IN, detector evaporativo de dispersión de luz Alltech Varex III; caja de superficie de contacto Gilson 506C; y dos recolectores de fracciones Gilson FC204. El sistema se controló usando un software Waters Millennium32, automatizado usando una aplicación de Visual Basic desarrollada por Abbott para el control del recolector de fracciones y el seguimiento de las fracciones. Las fracciones se recogieron en base al umbral de la señal de UV y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente mediante espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo usando ionización APCI positiva en un Finnigan LCQ usando metanol:NH<sub>4</sub>OH 10 mM (acuoso) a 70:30 a un caudal de 0,8 ml/minuto. Los espectros de masas de inyección en bucle se adquirieron usando un Finnigan LCQ que ejecuta el software LCQ Navigator 1.2 y un manipulador de líquidos Gilson 215 para inyección de fracciones controladas mediante una aplicación de Visual Basic desarrollada por Abbott.

65

**Ejemplo 1*****Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**5 **Ejemplo 1A****2-(2-Cianovinil)benzoato de metilo**

10 Se disolvió 2-formilbenzoato de metilo (10 g, 60,9 mmol) en tolueno (200 ml). A continuación se añadió a la mezcla (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo (20,19 g, 67,0 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 20 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter (2x). La solución de éter se pasó a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 1A (mezcla de isómeros E y Z). La mezcla de isómeros E y Z se usó directamente para la siguiente etapa. MS (DCI+) *m/z* 205,0 [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 1B****2-(1-Bencil-4-cianopirrolidin-3-il)benzoato de *trans*-metilo**

20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se combinaron 2-(2-cianovinil)benzoato de metilo (Ejemplo 1A, 11,03 g, 58,9 mmol), ácido trifluoroacético (0,045 ml, 0,589 mmol) y diclorometano (100 ml). Se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (64,8 mmol) en forma de una solución en diclorometano (100 ml) gota a gota durante 15 minutos mientras se agitaba en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a continuación se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. Los lavados orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La mezcla de isómeros se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (gradiente de 0-20 %, 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título en forma del isómero de elución más rápida (menos polar). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,82 (dd, 1H, J = 9,09 Hz, J = 7,81 Hz), 2,88 (dd, 1H, J = 9,74 Hz, J = 4,27 Hz), 2,99-3,03 (m, 1H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,29 (t, 1H, J = 8,37 Hz), 3,71 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,51 (ddd, 1H, J = 8,29 Hz, J = 6,36 Hz, J = 4,35 Hz), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,50 (dt, 1H, J = 7,65 Hz, J = 1,45 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,24 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,89 Hz, J = 1,29 Hz); MS (DCI+) *m/z* 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1C**35 ***Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

40 Se añadieron el Ejemplo 1B (9,25 g, 30,2 mmol) y 100 ml de una solución 7 M de NH<sub>3</sub>/metanol a níquel Raney® (humedecido en agua, 19 g) en una botella de presión y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno a 276 kPa. Después de que el análisis por HPLC indicara que la reacción se había completado, la solución se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El material en bruto se trituró con acetato de etilo (3 x 50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración a través de un embudo Buchner y se aclaró con acetato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,23-2,27 (m, 1H), 2,69 (d, 2H, J = 8,54 Hz), 3,00 (dd, 1H, J = 10,53 Hz, J = 9,00 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 8,54 Hz, J = 6,41 Hz), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,69-3,72 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,53 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 7,48 Hz, J = 1,07 Hz), 8,77 (s a, 1H); MS (DCI+) *m/z* 293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2**50 ***Trans*-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

55 Una solución del Ejemplo 1 (10,91 g, 37,3 mmol) en 200 ml de metanol se añadió a Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/carbono (humedecido en agua, 1,1 g) en una botella de presión y se agitó a 50 °C durante 32 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa). Cuando el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado, la solución se enfrió, se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,10-2,17 (m, 1H), 2,91 (t, 1H, J = 10,07 Hz), 3,12-3,40 (m, 6H), 7,16 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,02 Hz), 7,42 (dt, 1H, J = 7,40 Hz, J = 1,37 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 7,48 Hz, J = 1,07 Hz), 8,80 (s a, 1H); MS (DCI+) *m/z* 203,0 [M+H]<sup>+</sup>.

60 **Ejemplo 3*****Cis*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona****Ejemplo 3A**

65

***Cis*-2-(1-bencil-4-cianopirrolidin-3-il)benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 1B en forma del isómero de elución más lenta (más polar). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,87 (dd, 2H, J = 9,5 Hz, J = 7,73 Hz), 2,97-3,01 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,55 (dt, 1H, J = 7,65 Hz, J = 1,29 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,89 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 7,89 Hz, J = 1,13 Hz); MS (DCI+) *m/z* 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 3B****Cis-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

10 Se añadieron el Ejemplo 3A (7 g, 21,85 mmol) y 100 ml de una solución 7 M de NH<sub>3</sub>/metanol a níquel Raney® (humedecido en agua, 14 g) en una botella de presión y se agitaron a 50 °C durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (345 kPa). Después de que el análisis por HPLC indicara que la reacción se había completado, la solución se enfrió, se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,59 (t, 1H, J = 9,51 Hz), 2,65-2,67 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,59-3,66 (m, 1H), 7,23-7,43 (m, 8H), 8,15-8,18 (m, 1H), 9,12 (t, 1H, J = 5,83 Hz); MS (DCI+) *m/z* 293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 4****Cis-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

20 Se añadió el Ejemplo 3 (12,3 g, 42,1 mmol) disuelto en metanol (150 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/carbono (humedecido en agua, 2,46 g) en una botella de presión y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa). Cuando el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 3,10-3,15 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,58 (t, 1H, J = 3,58 Hz), 3,88-4,00 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,40 (dt, 2H, J = 3,97 Hz), 8,03-8,05 (m, 1H), 9,40 (t, 1H, J = 5,95 Hz); MS (DCI+) *m/z* 203,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 5****Trans-2-bencil-1,2,3,3a,5,6-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-4(10bH)-ona****Ejemplo 5A**

35

**3-(2-Cianofenil)acrilato de (E)-etilo**

Se añadió 2-formilbenzonitrilo (5 g, 38,1 mmol) a un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador, y disuelto en tolueno (50 ml). A continuación se añadió a la mezcla (carbetoximetil)trifenilfosforano (14,6 g, 41,9 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 20 horas. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano. La solución se pasó a través de un lecho de sílice (eluyente de diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (t, 3H, J = 7,12 Hz), 4,30 (c, 2H, J = 7,12 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 15,94 Hz), 7,47 (dt, 1H, J = 7,71 Hz, J = 1,19 Hz), 7,62 (dt, 1H, J = 7,80 Hz, J = 1,36 Hz), 7,7-7,75 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 15,94 Hz); MS (DCI+) *m/z* 218,9 [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

40

45

**Ejemplo 5B****1-Bencil-4-(2-cianofenil)pirrolidina-3-carboxilato de trans-etilo**

50 Se combinó el Ejemplo 5A (12,12 g, 60,3 mmol) con ácido trifluoroacético (4,6 ml, 0,603 mmol) y diclorometano (300 ml). Se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (15,74 g, 66,3 mmol) en forma de una solución en diclorometano (6 ml) gota a gota durante 1 hora mediante un embudo de adición mientras se agitaba en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a continuación se interrumpió con solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Los lavados orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,24 (t, 3H, J = 7,12 Hz), 2,85 (m, 2H), 3,00 (t, 1H, J = 8,48 Hz), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,20 (t, 1H, J = 8,48 Hz), 3,69 (d, 2H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,15 (dc, 2H, J = 7,12 Hz, J = 2,3 Hz), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,55-7,70 (m, 3H); MS (DCI+) *m/z* 335,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 5C****Trans-2-bencil-1,2,3,3a,5,6-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-4(10bH)-ona**

65 Se añadieron el Ejemplo 5B (20,14 g, 60,2 mmol) y 200 ml de una solución 7 M de NH<sub>3</sub>/metanol a níquel Raney® (humedecido en agua, 40 g) en una botella de presión y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas en

una atmósfera de hidrógeno (414 kPa). Después de que el análisis por HPLC indicara que la reacción se había completado, la solución se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,68 (t, 1H, J = 9,31 Hz), 2,84 (t, 1H, J = 9,15 Hz), 3,53 (t, 1H, J = 8,24 Hz), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 3H), 3,97 (dd, 1H, J = 9,31 Hz, J = 6,87 Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 16,78 Hz, J = 6,71 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 18,00 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,63 Hz), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 5H), 7,31 (t, 1H, J = 7,48 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,48 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 6,31 Hz); MS (DCI+) *m/z* 293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 6

#### 10 ***Trans*-1,2,3,3a,5,6-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepin-4(10*bH*)-ona**

Se añadió el Ejemplo 5 (6,74 g, 20,05 mmol) disuelto en metanol (80 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/carbono (humedecido en agua, 1,2 g) en una botella de presión y se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa). Cuando el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 3,07 (t, 1H, J = 10,07 Hz), 3,45-3,62 (m, 3H), 3,89 (dd, 1H, J = 10,22 Hz, J = 6,87 Hz), 4,07 (dd, 1H, J = 10,68 Hz, J = 7,93 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 16,78 Hz, J = 7,02 Hz), 4,96 (dd, 1H, J = 16,94 Hz, J = 3,51 Hz), 7,12-7,27 (m, 4H), 8,82 (s a, 1H); MS (DCI+) *m/z* 203,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 7

#### ***Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

A una solución 1 M de complejo borano tetrahidrofurano (46,1 ml, 46,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió el Ejemplo 5 (3,37 g, 11,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cuidadosamente metanol (6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió HCl 2 M (10 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 10), y se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporaron para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,63-2,71 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,15 (t, 1H, J = 10,37 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 10,22 Hz), 3,65 (dd, 1H, J = 9,31 Hz, J = 6,26 Hz), 3,72 (t, 1H, J = 12,51 Hz), 3,98-4,04 (m, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 7,63 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,42 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 7,32 Hz); MS (DCI+) *m/z* 279,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8

#### ***Trans*-2-bencil-5-(3-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

Se añadió el Ejemplo 7 (106,5 mg, 0,383 mmol) a un vial y se disolvió en una mezcla 1:1 de piridina y diclorometano (2 ml). Se añadió a la reacción cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (56 μl, 0,421 mmol), y la mezcla se agitó en vórtice durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió de nuevo en metanol/dimetilsulfóxido 1:1 y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,10-2,19 (m, 1H), 2,80 (d, 1H, J = 8,54 Hz), 3,06 (t, 1H, J = 9,92 Hz), 3,16 (t, 1H, J = 12,21 Hz), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,84 (d, 1H, J = 12,84 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 12,82 Hz), 4,23-4,26 (m, 2H), 4,98 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,2-7,6 (m, 10H), 7,77 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,81 (dt, 1H, J = 8,31 Hz, J = 2,10 Hz); MS (DCI+) *m/z* 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9

#### ***Trans*-2-bencil-5-(2,3-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2,3-diclorobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,03-2,11 (m, 1H), 2,67 (t, 1H, J = 9,92 Hz), 2,91 (t, 1H, J = 9,76 Hz), 3,17-3,21 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, J = 13,27 Hz, J = 11,44 Hz), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,63 (d, 1H, J = 12,82 Hz), 3,85 (dd, 1H, J = 13,43 Hz, J = 2,75 Hz), 4,50-4,53 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,63 Hz), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,57 (t, 1H, J = 8,09 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 8,09 Hz, J = 1,37 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 7,93 Hz, J = 1,53 Hz); MS (DCI+) *m/z* 487,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10*****Trans-2-bencil-5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

5 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)

10 δ ppm 2,00-2,10 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H, J = 13,43 Hz, J = 11,6 Hz), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,65 (d, 1H, J = 12,51 Hz), 3,81 (d, 1H, J = 12,82 Hz), 3,90 (dd, 1H, J = 12,82 Hz, J = 2,75 Hz), 4,36-4,39 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,22-7,37 (m, 7H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 2,14 Hz); MS (DCI+) *m/z* 487,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11*****Trans-2-bencil-5-(2-bromofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

20 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,05-2,13 (m, 1H), 2,66 (t, 1H, J = 10,07 Hz), 2,90 (t, 1H, J = 9,76 Hz), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,50 (td, 1H, J = 10,37 Hz, J = 6,1 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 13,12 Hz), 3,75-3,85 (m, 3H), 4,50 (d, 1H, J = 15,87 Hz), 4,62-4,65 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 7,93 Hz), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H, J = 7,63 Hz, J = 1,53 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 7,63 Hz, J = 1,83 Hz); MS (DCI+) *m/z* 497,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12*****Trans-2-bencil-5-(3-bromofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

30 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 3-bromobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,85 (a, 1H), 2,61 (a, 1H), 2,75 (a, 1H), 2,93 (a, 1H), 3,09 (t, 1H, J = 12,21 Hz), 3,25 (a, 1H), 3,42 (a, 1H), 3,87 (a, 2H), 3,98 (d, 1H, J = 13,43 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 6,71 Hz), 7,21-7,41 (m, 8H), 7,49 (t, 1H, J = 7,93 Hz), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 7,02 Hz); MS (DCI+) *m/z* 497,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13*****Trans-2-bencil-5-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

45 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de naftaleno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,02-2,12 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,79 (a, 1H), 3,02 (a, 1H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 4,49 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 4,71 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,05 Hz), 7,17-7,41 (m, 8H), 7,64-7,70 (m, 3H), 8,07-8,12 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 8,54 Hz), 8,44-8,47 (m, 1H); MS (DCI+) *m/z* 469,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14*****Trans-2-bencil-5-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

60 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Esta solución se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,86 (a, 1H), 2,60 (a, 1H), 2,76 (a, 1H), 2,95 (a, 1H), 3,09 (t, 1H, J = 12,21 Hz), 3,18 (s, 1H), 3,23 (a, 1H), 3,42 (a, 1H), 3,86 (a, 1H), 3,98 (d, 1H, J = 12,82 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 15,56 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 15,26

Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,21-7,39 (m, 8H), 7,55 (t, 1H, J = 8,07 Hz), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 6,87 Hz, J = 2,29 Hz); MS (DCI+) *m/z* 471,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

5

#### ***Trans-2-bencil-5-(2,5-dimetoxifenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

10 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2,5-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,12 (a, 1H), 2,73 (a, 1H), 3,02 (t, 1H, J = 11,90), 3,41 (a, 1H), 3,51 (a, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,81-4,1 (m, 6H), 4,31 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 15,87 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,07 Hz), 7,16-7,22 (m, 4H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 5H); MS (DCI+) *m/z* 479,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

20

#### ***Trans-2-bencil-5-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e] azepina***

25 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,77 (a, 1H), 2,69 (a, 1H), 2,84 (a, 1H), 3,12-3,19 (m, 3H), 3,39 (a, 1H), 3,64 (a, 1H), 3,80 (a, 1H), 4,02 (d, 1H, J = 11,60 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 15,56), 4,72 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,76 (t, 1H, J = 7,78 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,93 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 7,63); MS (DCI+) *m/z* 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

#### Ejemplo 17

#### ***Trans-2-bencil-5-(2,5-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,14b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

35 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2,5-dimetilbenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,27 (a, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (t, 3H), 2,90 (a, 1H), 3,29 (a, 2H), 3,83 (d, 1H, J = 12,21 Hz), 4,23 (d a, 2H), 4,44 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 7,10 (s, 1H, J = 7,32 Hz), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,57 (s, 1H); MS (DCI+) *m/z* 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

#### Ejemplo 18

45

#### ***Trans-2-bencil-5-(3-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

50 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 3-metoxibenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,91 (a, 1H), 2,63 (a, 1H), 2,81 (a, 1H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,28 (a, 1H), 3,42 (a, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,26 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,18-7,41 (m, 10H), 7,47 (t, 1H, J = 7,93 Hz); MS (DCI+) *m/z* 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

#### Ejemplo 19

60

#### ***Trans-2-bencil-5-(2-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

65 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,15 (a,

1H), 2,68 (a, 1H), 3,05-3,24 (m, 2H), 3,37 (a, 1H), 3,55 (a, 1H), 3,77-4,05 (m, 3H), 4,47 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 15,87 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,63 Hz), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,55 (ddd, 1H, J = 8,16 Hz, J = 6,22 Hz, J = 1,98 Hz), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,98-7,99 (m, 1H); MS (DCI+)  $m/z$  453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 20

### ***Trans-2-bencil-5-(3-clorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-c]azepina***

10 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 3-clorobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,83 (a, 1H), 2,55 (a, 1H), 2,70 (a, 1H), 2,88 (a, 1H), 3,08 (t, 1H, J = 12,51 Hz), 3,19 (a, 1H), 3,66 (a, 1H), 3,82 (a, 1H), 3,96 (d, 1H, J = 13,73 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 15,26 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 14,95 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 87,02 Hz), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,56 (t, 1H, J = 7,93 Hz), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,69 (dt, 1H, J = 7,86 Hz, J = 1,37 Hz); MS (DCI+)  $m/z$  453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 21

### ***Trans-2-bencil-5-(2-cianofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

25 A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 7 (75 mg, 0,269 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2-cianobenceno-1-sulfonilo (0,296 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se lavó consecutivamente con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, y a continuación se purificó por cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,97-2,07 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, J = 11,90 Hz), 3,80 (d, 1H, J = 13,12 Hz), 3,97 (dd, 1H, J = 13,43 Hz, J = 3,05 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 15,56), 4,68 (d, 1H, J = 15,56 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,05 Hz), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,33-7,37 (m, 4H), 7,81 (dt, 1H, J = 7,55 Hz, J = 1,07 Hz), 7,81 (dt, 1H, J = 7,70 Hz, J = 1,37 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 7,93 Hz, J = 0,92 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 7,48 Hz, J = 1,07 Hz); MS (DCI+)  $m/z$  444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 22

### ***Trans-2-(3,5-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

40 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3,5-dimetilbenzaldehído (23 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml), seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,27 - 2,33 (s, 6 H), 2,72 - 2,89 (m, 1 H), 3,13 - 3,23 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,61 - 3,73 (m, 1 H), 3,85 - 4,04 (m, 3 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 4,70 - 4,85 (m, 2 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (s, 2 H), 7,66 - 7,71 (s, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H); MS (ESI+) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

## 50 Ejemplo 23

### ***Trans-2-(2,5-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

55 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2,5-dimetilbenzaldehído (27 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml), seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,28 - 2,35 (s, 3 H), 2,46 - 2,51 (s, 3 H), 2,68 - 2,81 (m, 1 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,61 - 3,67 (m, 1 H), 3,78 - 4,02 (m, 3 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 4,67 - 4,76 (m, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,03 - 8,13 (m, 1 H); MS (ESI+) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24*****Trans-2-(2,4-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

5 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2,4-dimetilbenzaldehído (27 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml), seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en  
 10 dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,23 - 2,26 (s, 3 H), 2,47 - 2,53 (s, 3 H), 2,72 - 2,83 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,49 - 3,57 (m, 1 H), 3,61 - 3,67 (m, 1 H), 3,81 - 4,00 (m, 3 H), 4,11 - 4,23 (m, 1 H), 4,70 - 4,77 (m, 2 H), 7,06 - 7,11 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,66 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 8,03 - 8,14 (m, 1 H); MS (ESI+) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25*****Trans-2-(3,4-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

20 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3,4-dimetilbenzaldehído (27 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml), seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en  
 25 dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,12 - 2,20 (m, 6 H), 2,69 - 2,78 (m, 1 H), 3,14 - 3,23 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,61 - 3,65 (m, 1 H), 3,81 - 3,97 (m, 3 H), 4,07 - 4,16 (m, 1 H), 4,68 - 4,77 (m, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 8,02 - 8,11 (m, 1 H); MS (ESI+) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26*****Trans-2-(3-metilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

35 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3-metilbenzaldehído (24 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en  
 40 dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,26 - 2,33 (s, 3 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 3,46 - 3,53 (m, 1 H), 3,60 - 3,64 (m, 1 H), 3,80 - 3,97 (m, 3 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H), 4,72 - 4,77 (m, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 7,32 - 7,46 (m, 3 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H); MS (ESI+) 307 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27*****Trans-2-(2,3-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

50 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2,3-dimetilbenzaldehído (27 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en  
 55 dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,13 - 2,18 (s, 3 H), 2,35 - 2,40 (s, 3 H), 2,70 - 2,82 (m, 1 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 3,60 - 3,66 (m, 1 H), 3,79 - 4,01 (m, 3 H), 4,08 - 4,23 (m, 1 H), 4,75 - 4,81 (m, 2 H), 7,17 - 7,27 (m, 3 H), 7,36 - 7,49 (m, 2 H), 7,68 - 7,71 (m, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 1 H); MS (ESI+) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28*****Trans-2-(3-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

65 Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3-metoxibenzaldehído (27 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol)



disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,73 - 2,86 (m, 1 H), 3,14 - 3,22 (m, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,60 - 3,67 (m, 1 H), 3,82 - 3,85 (m, 3 H), 3,85 - 3,91 (m, 2 H), 3,91 - 3,99 (m, 1 H), 4,10 - 4,23 (m, 1 H), 4,77 - 4,85 (m, 2 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 4 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 8,02 - 8,08 (m, 1 H); MS (ESI+) 323 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 29

##### ***Trans-2-(2-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2-metoxibenzaldehído (27 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,69 - 2,82 (m, 1 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 3,63 - 3,71 (m, 1 H), 3,82 - 3,88 (m, 3 H), 3,88 - 4,02 (m, 3 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,70 - 4,82 (m, 2 H), 6,99 - 7,10 (m, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 3 H), 7,76 - 7,86 (m, 1 H), 7,98 - 8,11 (m, 1 H); MS (ESI+) 323 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 30

##### ***Trans-2-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3,5-diclorobenzaldehído (35 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 3,03 - 3,20 (m, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 3 H), 3,51 - 3,57 (m, 1 H), 4,05 - 4,26 (m, 2 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 8,16 - 8,22 (m, 1 H); MS (ESI+) 361 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 31

##### ***Trans-2-(2,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2,5-diclorobenzaldehído (35 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,23 - 2,48 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 3,22 - 3,42 (m, 4 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 2 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 4 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 8,20 - 8,27 (m, 1 H); MS (ESI+) 361 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 32

##### 55 ***Trans-2-(3-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3-clorobenzaldehído (28 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,53 - 3,58 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 4,48 - 4,60 (m, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 1 H); MS (ESI+)

327 [M+H]<sup>+</sup>.**Ejemplo 33****5 Trans-2-(2-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2-clorobenzaldehído (28 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,49 -2,58 (m, 1 H), 3,22 - 3,36 (m, 2 H), 3,40 - 3,52 (m, 2 H), 3,62 - 3,82 (m, 3 H), 4,38 - 4,55 (m, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 1 H), 7,35 - 7,55 (m, 5 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 8,12 - 8,25 (m, 1 H); MS (ESI+) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34****20 Trans-2-(3-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3-fluorobenzaldehído (25 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,54 -2,65 (m, 1 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,34 - 3,56 (m, 3 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 3,81 - 3,88 (m, 1 H), 4,51 - 4,61 (m, 2 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H); MS (ESI+) 311 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35****35 Trans-2-(2-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2-fluorobenzaldehído (25 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 3,17 - 3,27 (m, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, 1 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 4,49 - 4,60 (m, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,81 - 7,91 (m, 1 H), 8,11 - 8,19 (m, 1 H); MS (ESI+) 311 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36****50 3-((Trans-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-2(3H)-il)metil)benzonitrilo**

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3-formilbenzonitrilo (26 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 3,20 - 3,34 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 3,63 - 3,81 (m, 3 H), 4,39 - 4,61 (m, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 8,07 - 8,12 (m, 1 H), 8,13 - 8,16 (m, 1 H); MS (ESI+) 318 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37****65 Trans-2-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 2,5-dimetoxibenzaldehído (33 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol)

disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,70 - 2,83 (m, 1 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 6 H), 3,85 - 4,05 (m, 3 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 4,74 - 4,81 (m, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 8,02 - 8,10 (m, 1 H); MS (ESI+) 353 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 38

##### ***Trans-2-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 2 (36 mg, 0,2 mmol) en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de 3,5-dimetoxibenzaldehído (33 mg, 0,2 mmol) disuelto en etanol (0,9 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en etanol (0,4 ml) seguido de la adición de resina macroporosa de cianoborohidruro (253 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,15 mmol/g). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,69 - 2,83 (m, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 3,47 - 3,65 (m, 2 H), 3,82 - 3,86 (m, 2 H), 3,86 - 3,89 (m, 6 H), 3,91 - 3,97 (m, 1 H), 4,06 - 4,19 (m, 1 H), 4,65 - 4,82 (m, 2 H), 6,72 - 6,77 (m, 1 H), 7,16 - 7,18 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 8,02 - 8,14 (m, 1 H); MS (ESI+) 353 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 39

##### ***Trans-2-(2,3-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,5,6-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-4(10bH)-ona***

A un vial de 8 ml se añadieron el Ejemplo 6 (75 mg, 0,371 mmol), diclorometano (1,2 ml), piridina seca (1,2 ml) y cloruro de 2,3-diclorobenceno-1-sulfonilo (0,408 mmol). El vial se cerró herméticamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua (1,5 ml) gota a gota al residuo, y a continuación la mezcla se agitó vigorosamente. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla 2:1 de agua/metanol para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 3,31 (dd, 1H, J = 10,68 Hz, J = 9,15 Hz), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,63 (t, 1H, J = 8,85 Hz), 3,89 (dt, 1H, J = 12,89 Hz, J = 8,96 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 16,78 Hz), 4,39 (dd, 1H, J = 8,85 Hz, J = 7,63 Hz), 4,85 (d, 1H, J = 16,78 Hz), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,60 (t, 1H, J = 8,09 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 8,09 Hz, J = 1,37 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 7,93 Hz, J = 1,53 Hz); MS (DCI+) *m/z* 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40

##### ***Cis-2-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 4 (39 mg, 0,2 mmol) en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml) seguido de la adición de 3,5-diclorobenzaldehído (42 mg, 0,24 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (1,2 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml). La mezcla se agitó y se añadió resina macroporosa de cianoborohidruro (239 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,44 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 3,11 - 3,19 (m, 2 H), 3,33 - 3,52 (m, 1 H), 3,66 - 3,82 (m, 3 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,34 - 7,37 (m, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 2 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 361 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

##### ***Cis-2-(3-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

Se disolvió el Ejemplo 4 (39 mg, 0,2 mmol) en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml) seguido de la adición de 3-clorobenzaldehído (34 mg, 0,24 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (1,2 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml). La mezcla se agitó y se añadió resina macroporosa de cianoborohidruro (239 mg, 3 equivalentes; sustitución de 2,44 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,68 - 2,76 (m, 1 H), 2,91 - 3,10 (m, 2 H), 3,11 - 3,24 (m, 3 H), 3,44 - 3,59 (m, 1 H), 3,77 - 3,90 (m, 3 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,33 - 7,36 (m, 2 H),

7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 8,03 - 8,15 (m, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  327 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

##### 5 **Cis-2-(3-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se disolvió el Ejemplo 4 (39 mg, 0,2 mmol) en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml) seguido de la adición de 3-fluorobenzaldehído (30 mg, 0,24 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (1,2 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml).  
 10 La mezcla se agitó y a continuación se añadió resina macroporosa de cianoborohidruro (239, 3 equivalentes; sustitución de 2,44 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,71 - 2,85 (m, 1 H), 2,95 - 3,06  
 15 (m, 1 H), 3,07 - 3,29 (m, 4 H), 3,55 - 3,63 (m, 1 H), 3,73 - 4,01 (m, 3 H), 7,04 - 7,16 (m, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  311 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43

##### 20 **Cis-2-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se disolvió el Ejemplo 4 (39 mg, 0,2 mmol) en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml) seguido de la adición de 1-naftaldehído (37 mg, 0,24 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (1,2 ml). A continuación se añadió una solución de ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) disuelto en diclorometano/metanol (solución 1:1) (0,7 ml). La  
 25 mezcla se agitó y a continuación se añadió resina macroporosa de cianoborohidruro (239, 3 equivalentes; sustitución de 2,44 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se comprobó por LC/MS y se concentró hasta sequedad. Los residuos se disolvieron en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 2,76 - 3,02 (m, 2 H), 3,10 - 3,28 (m, 4 H), 3,59 - 3,68 (m, 1  
 30 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 4,20 - 4,49 (m, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,37 - 7,65 (m, 6 H), 7,84 - 8,00 (m, 2 H), 8,05 - 8,13 (m, 1 H), 8,40 - 8,52 (m, 1 H); MS (ESI+)  $m/z$  343 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 44

##### 35 **(3aR,10bS)-1,2,3,3a,4,5-Hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

Se resolvió el Ejemplo 1 en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos: columna SN 711141 ChiralPak® OD-H 21 x 250 mm eluyendo con metanol/CO<sub>2</sub> supercrítico y se disolvió el enantiómero puro (200 mg, 0,68 mmol) en trifluoroetanol (20 ml) en una botella de presión de 50 ml. Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/carbono  
 40 (húmedo, 40,0 mg, 0,285 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa) y 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y el filtrado se concentró y se disolvió en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (218 mg, 1 mmol). La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50 % de acetato de etilo/hexanos y el (3aS,10bS)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo puro se trató con 1 ml de HCl 4 N en dioxano.  
 45 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,32 (s, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), y 2,45 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  203 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 45

##### **Trans-2-bencil-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

#### Ejemplo 45A

##### 55 **(E)-5-Cloro-2-(2-cianovinil)benzoato de metilo**

A una solución en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (25, 100 mmol) se añadieron acetato de paladio (II) (480 mg, 2,1 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (1,2 g, 3,9 mmol), acrilonitrilo (6 g, 113 mmol) y acetato sódico anhidro (10 g, 122 mmol). La mezcla se calentó a 120°C. Se añadieron cantidades adicionales de acetato de paladio (II) (224 mg, 1 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (600 mg, 2 mmol), después de 36 horas. La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 horas. Se retiró la *N,N*-dimetilformamida al vacío y la mezcla remanente se inactivó con HCl(ac.) 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se concentraron y el residuo se disolvió  
 60 en diclorometano: metanol 1:1 (50 ml). Se añadió gota a gota (trimetilsilil) diazometano (30 ml, 2 N en éter dietílico, 60 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se inactivó con ácido acético, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 2:1  
 65

para proporcionar el compuesto del título (isómero *E/Z* 2:1). RMN <sup>1</sup>H (isómero *E*, Ejemplo 45A, 300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,08 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 16,5 Hz, 1H), y 3,88 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 45B

### 2-(1-Bencil-4-cianopirrolidin-3-il)-5-clorobenzoato de *trans*-metilo

Al Ejemplo 45A (3,7 g, 16,7 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 mg). Se añadió gota a gota *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (4,0 g, 16,7 mmol). Se añadió más de este reactivo (2 g, 8,4 mmol) después de 4 horas, y la mezcla se mantuvo en agitación durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 3:1 para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 (m, 3H), 7,34 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 4,25 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,16 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 6,3, 9,3 Hz, 1H), y 2,59 (dd, J = 5,7, 9,6 Hz, 1H).

## Ejemplo 45C

### *Trans*-2-bencil-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona

El Ejemplo 45B en NH<sub>3</sub>-metanol 7 M (56,4 ml) se añadió a níquel Raney® (humedecido en agua, 14,0 g, 239 mmol) que se había lavado una vez con metanol, y la mezcla se agitó en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se retiró el níquel Raney® por filtración, se concentró el filtrado y el residuo se trituró en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,25 (t, J = 7,0, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 8,5 Hz, 1H), y 2,19 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327 [M+H]<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo 46

### *Trans*-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona

## Ejemplo 46A

### *Trans*-8-cloro-6-oxo-1,3a,4,5,6,10*b*-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión del Ejemplo 45 (1,5 g, 4,6 mmol) en dicloroetano (10 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,1 g, 8 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se añadieron metanol (10 ml) y H<sub>2</sub>O (0,3 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas y a continuación la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió trietilamina hasta pH 10. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,6 g, 7,3 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 1:2 para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,16 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,2, 8,4 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 6,9, 9,6 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,05 (m, 4H), y 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 337 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 46B

### 50 Clorhidrato de *trans*-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona

Se trató el Ejemplo 46A (190 mg, 0,56 mmol) con HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol) en una cantidad adicional de dioxano (6 ml). La mezcla se mantuvo en agitación durante 24 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato (solvatado con 1 equivalente de dioxano). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), y 2,25 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 237 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 47

### 60 (3*aR*,10*bS*)-1,2,3,3a,4,5-Hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona

Se resolvió el Ejemplo 46A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos: columna SN 711141 ChiralPak® OD-H 21 x 250 mm eluyendo con metanol/CO<sub>2</sub> supercrítico y se trató el enantiómero puro (190 mg, 0,56 mmol) con HCl (4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se

recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato (solvatado con 1 equivalente de dioxano). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,25 (m, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), y 2,25 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 237 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 48*****Trans*-2-bencil-10-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

10

**Ejemplo 48A****(*E*)-3-Cloro-2-(2-cianovinil)benzoato de metilo**

15 A 4-cloroisobenzofurano-1,3-diona (1,82 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de litio y tri-*terc*-butoxialuminio (0,5 M, 20 ml, 10 mmol, diglime) a -20 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo (3,0 g, 10 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 horas. Se añadió hidróxido sódico 2 N (ac.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Se añadió HCl<sub>(ac.)</sub> (1 M) a la fase acuosa hasta pH 3, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol 1:1 seguido de la adición de  
20 (trimetilsilil)diazometano (4 ml, 2 N en éter dietílico, 8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y se inactivó con ácido acético. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,85 (dd, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 17 Hz, 1 H), y 3,84 (s, 3H).

25

**Ejemplo 48B*****Trans*-2-bencil-10-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en los Ejemplos 45B y 45C sustituyendo el Ejemplo 48A por el Ejemplo 45A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,24 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 3,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 8,5, 11,5 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 6,5, 14,5 Hz, 1H), 2,89 (dt, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 9,5 Hz, 2H), y 2,38 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 49*****Trans*-7-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46 sustituyendo el Ejemplo 48 por el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,55 (s, 1H), 9,40 (s, 1 H), 8,35 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), y 2,48 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 237 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 50*****Trans*-7-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 45 y en el Ejemplo 46 sustituyendo 2-bromo-6-clorobenzoato de metilo por 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,42 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,42 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), y 2,15 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 237 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 51*****Trans*-2-bencil-9-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 45 sustituyendo 2-bromo-4-clorobenzoato de metilo por 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,25 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,99 (t, J = 10 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 9,0 Hz, 1H), y 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 52*****Trans*-9-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46 sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,34 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,18 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 3,60 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), y 2,29 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 237 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 53*****Trans*-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 Al Ejemplo 46 (27 mg, 0,1 mmol) se añadió formaldehído (8 mg, 37 % en H<sub>2</sub>O, 0,1 mmol) en tampón acetato metanol a pH 4 (0,5 ml, 1 M), y a continuación se añadió cianoborohidruro sódico (6,2 mg, 0,1 mmol). La mezcla se inactivó con NaOH<sub>(ac)</sub> 2 M después de 3 horas y se extrajo con acetato de etilo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,5, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 9,0, 10,5 Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), y 2,18 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 251 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 53 (Preparación Alternativa)**

25 ***Trans*-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 45A (Preparación Alternativa)****5-Cloro-2-(2-cianovinil)benzoato de (*E*)-metilo**

30

Se cargó un recipiente en atmósfera inerte con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14,3 g), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (9,1 g), y dioxano desgasificado (1,1 l). Se cargó un matraz separado con 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (420 g), dioxano desgasificado (420 ml), *N,N*-diciclohexilmetilamina (378 g), y acrilonitrilo (98 g). A continuación, el matraz que contenía acrilonitrilo se desgasificó mediante el burbujeo con argón durante 1 hora. Se añadió una porción (aproximadamente un 15 %) de la solución que contenía acetoneitrilo al recipiente que contenía paladio, y a continuación la mezcla se calentó a 60 °C. La solución restante de acrilonitrilo se añadió durante 1 hora, manteniendo la temperatura a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, y después se concentró al vacío hasta un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo (4 l) y se trató con carbón activado (30 g). Después de la retirada del carbón por filtración, la solución se extrajo dos veces con HCl 1 N, agua, y a continuación dos veces con salmuera saturada. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cristalizó mediante la adición de acetato de etilo (2,4 l), se calentó a 45 °C, y a continuación se enfrió a -5 °C. Se añadió heptano (1,2 l) durante 1 hora, y a continuación el producto se recuperó por filtración, se lavó con heptano/acetato de etilo (proporción 2:1, 500 ml) y se secó al vacío a 40 °C (140 g). Los datos de RMN son idénticos a los del Ejemplo 45A.

35

40

45

**Ejemplo 53 (Preparación Alternativa)*****Trans*-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

50 A un recipiente que contenía el Ejemplo 45A (128 g), 2-metiltetrahidrofurano (1,1 kg) y ácido trifluoroacético (3,2 g) se añadió 1-metoxi-*N*-metil-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (178 g) durante aproximadamente 2,5 horas. Se añadió a acetato de etilo (650 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con bicarbonato sódico acuoso al 9 % (1 l) y a continuación con salmuera al 25 % (0,8 l). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (1 l) y a continuación se filtró para retirar las sales inorgánicas. El producto se aisló por concentración del filtrado al vacío, reemplazando el volumen con isopropanol (500 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con isopropanol frío. El sólido se secó al vacío a 50 °C para proporcionar *trans*-5-cloro-2-(4-ciano-1-metilpirrolidin-3-il)benzoato de metilo (154 g).

55

60

Se cargó un recipiente de Parr de 7,6 l con níquel Raney® (77 g, Grace 2800 (decantado en agua)) y amoniaco 7 M en metanol (3 l) y *trans*-5-cloro-2-(4-ciano-1-metilpirrolidin-3-il)benzoato de metilo (152,7 g). El reactor se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno, a continuación se purgó con hidrógeno y se presurizó a 207 kPa con hidrógeno. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de polipropileno y se aclaró con metanol (1 l). El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (en bruto) que se usó como tal en el Ejemplo 199.

65

**Ejemplo 54*****Trans*-5-(3-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**5 **Ejemplo 54A*****Trans*-2-bencil-(3-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

10 A una solución del Ejemplo 7 (397 mg, 1,43 mmol) en una solución 1:1 de *N,N*-dimetilformamida: diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (506 mg, 5,0 mmol) seguido de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (311 mg, 1,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 3:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,75 - 1,90 (m, 1 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 1 H) 3,04 (d,  $J = 13,09$  Hz, 1 H) 3,09 - 3,17 (m, 1 H) 3,41 (td,  $J = 10,31, 5,95$  Hz, 1 H) 3,57 (d,  $J = 13,09$  Hz, 1 H) 3,77 (d,  $J = 13,09$  Hz, 1 H) 3,95 (dd,  $J = 13,09, 3,17$  Hz, 1 H) 4,31 (d,  $J = 15,07$  Hz, 1 H) 4,64 (d,  $J = 15,47$  Hz, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 8 H) 7,46 - 7,60 (m, 4 H); MS (DCI+)  $m/z$  437,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Ejemplo 54B*****Trans*-5-(3-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

25 Una solución del Ejemplo 54A (3,39 g, 7,77 mmol) en una solución 4:1 de 2,2,2-trifluoroetanol: tetrahidrofurano (50 ml) se puso en una botella de presión y se añadió hidróxido de paladio al 20 % humedecido (tipo Degussa, 747 mg) y se tapó la botella. La reacción se agitó durante 32 horas en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: solución 2 M de amoníaco en metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,61 - 1,76 (m, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 4 H) 3,18 - 3,28 (m, 3 H) 4,02 (dd,  $J = 13,22, 2,71$  Hz, 1 H) 4,25 (d,  $J = 15,26$  Hz, 1 H) 4,67 (d,  $J = 15,26$  Hz, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 3 H) 7,45 - 7,61 (m, 4 H); MS (DCI+)  $m/z$  347,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **Ejemplo 55*****Trans*-2-bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona****Ejemplo 55A****2-Bromo-5-fluorobenzoato de metilo**

40 A una solución de ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (7,92 g, 36,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 ml) se añadió carbonato potásico (6,91 g, 50,0 mmol) en forma de un sólido en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió yodometano (6,39 g, 45,0 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con solución al 10 % de carbonato potásico, agua y salmuera. La parte orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,87 (s, 3 H) 7,41 (td,  $J = 8,56, 3,22$  Hz, 1 H) 7,65 (dd,  $J = 8,99, 3,22$  Hz, 1 H) 7,81 (dd,  $J = 9,16, 5,09$  Hz, 1 H); MS (+DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  250,0  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

50 **Ejemplo 55B****2-(2-Cianovinil)-5-fluorobenzoato de (*E*)-metilo**

55 Una mezcla del producto del Ejemplo 55A (8,25 g, 35,6 mmol), acetato sódico (3,28 g, 40,0 mmol) y acrilonitrilo (2,39 g, 45,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (65 ml) se trató con una solución de acetato de paladio (II) (112 mg, 0,50 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (609 mg, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 135 °C durante 24 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera (1x) y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 15:85) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla aproximadamente 4:1 con el isómero *Z* correspondiente. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,88 (s, 3 H) 6,40 (d,  $J = 16,61$  Hz, 1 H) 7,59 (td,  $J = 8,39, 2,54$  Hz, 1 H) 7,65 - 7,72 (m, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H); MS (+DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  223,0  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

65



**Ejemplo 55C****2-Trans(1-bencil-4-cianopirrolidin-3-il)-5-fluorobenzoato de metilo**

5 Una solución del producto del Ejemplo 55B (2,05 g, 10,0 mmol) y una gota de ácido trifluoroacético en diclorometano (50 ml) se trató con una solución de N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)-metanamina (2,61 g, 11,0 mmol) en diclorometano (25 ml) añadida gota a gota durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 horas y a continuación inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las fases se separaron y la parte acuosa se extrajo con una cantidad adicional de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 1:9) para proporcionar el compuesto del título y el isómero *cis* correspondiente. Isómero *trans* RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,60 (dd, J = 9,72, 5,75 Hz, 1 H) 2,80 (dd, J = 9,12, 6,35 Hz, 1 H) 2,97 - 3,05 (m, 1 H) 3,16 (t, J = 8,72 Hz, 1 H) 3,32 - 3,42 (m, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,21 - 4,30 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 4,36 Hz, 4 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,72 (dd, J = 8,73, 5,55 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 339,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero *cis* RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,75 (dd, J = 9,72, 7,73 Hz, 1 H) 2,81 - 2,88 (m, 1 H) 2,96 (dt, J = 9,62, 2,92 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 4,21 (ddd, J = 9,82, 7,63, 5,16 Hz, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 3 H) 7,37 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,77 (dd, J = 8,72, 5,55 Hz, 1 H).

**Ejemplo 55D****Trans-2-bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

25 A una solución del Ejemplo 55C (370 mg, 1,09 mmol) en amoniaco 7 M en metanol (10 ml) se añadió níquel Raney® húmedo (1,85 g) en una botella de presión de 50 ml. La botella se tapó y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: amoniaco 2 N en metanol 98:2) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,04 (td, J = 7,24, 3,37 Hz, 1 H) 2,69 (t, J = 10,11 Hz, 1 H) 2,98 - 3,03 (m, 1 H) 3,05 - 3,15 (m, 3 H) 3,25 (dd, J = 9,52, 6,35 Hz, 2 H) 7,19 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 (dd, J = 9,91, 2,78 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56****Trans-2-bencil-8,9-dicloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 56 A****Ácido 4,5-dicloro-2-(metoxicarbonil)benzoico**

40 Se añadió hidruro sódico (2,72 g, dispersión al 60 %, 68,0 mmol) a metanol (200 ml) en porciones en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A la solución se añadió a continuación una solución de anhídrido 4,5-dicloroftálico (5,90 g, 27,2 mmol) en metanol (50 ml) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora y a continuación se concentró para retirar el metanol. El residuo se recogió en una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo (2x). La parte acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 13,60 - 13,70 (a, 1H); MS (+DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 266,0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56B****4,5-Dicloro-2-(clorocarbonil)benzoato de metilo**

55 A una mezcla del Ejemplo 56A (5,5 g, 22,2 mmol) y cloruro de oxalilo (3,17 g, 25,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió una gota de N,N-dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 7,97 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H); MS (+DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 266,0 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56C****4,5-Dicloro-2-formilbenzoato de metilo**

60 Una solución del Ejemplo 56B (5,7 g, 21,4 mmol) en diglime (50 ml) se trató gota a gota con una solución de hidruro de litio y tri-*t*-butoxialuminio (44 ml de una solución 0,5 M en diglime, 22,0 mmol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y a

continuación se retiró la mayor parte del disolvente al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico al 10 %. La parte acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 5:95) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 232,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56D

#### 10 4,5-Dicloro-2-(2-cianovinil)benzoato de (E)-metilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 56C (2,0 g, 8,6 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo (2,87 g, 9,5 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con éter dietílico para retirar el óxido de trifenil fosfina. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 5:95) para proporcionar el compuesto del título y el correspondiente isómero Z. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,55 (d, J = 16,27 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 16,95 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 273,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 56E

#### 2-Trans-(1-bencil-4-cianopirrolidin-3-il)-4,5 diclorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 55C sustituyendo el Ejemplo 56D por el Ejemplo 55B. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 2,93 (dd, J = 9,83, 7,80 Hz, 1 H) 3,24 (t, J = 8,82 Hz, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,63 - 3,76 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,26 (ddd, J = 7,88, 5,51, 5,26 Hz, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 4 H) 7,95 (d, J = 6,44 Hz, 2 H); MS (DCI+) *m/z* 389,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 56F

#### Trans-2-bencil-8,9-dicloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 55D sustituyendo el Ejemplo 56E por el Ejemplo 55C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,15 - 2,30 (m, 1 H) 2,59 (t, J = 8,53 Hz, 1 H) 2,72 (t, J = 8,92 Hz, 1 H) 2,91 - 3,01 (m, 1 H) 3,08 (ddd, J = 13,88, 6,74, 4,36 Hz, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 3 H) 3,66 - 3,82 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 5 H) 7,97 (s, 1H) 8,18 (t, J = 3,57 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 361,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 57

#### Trans-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 54B sustituyendo el Ejemplo 55D por el Ejemplo 54A. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,99 - 2,14 (m, 1 H) 2,73 (t, J = 10,17 Hz, 1 H) 2,97 - 3,12 (m, 4 H) 3,19 - 3,33 (m, 3 H) 7,19 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 8,15 (t, J = 4,58 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 221,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 58

50

#### Trans-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

#### Ejemplo 58A

#### 55 Ácido 3-fluoro-2-(metoxicarbonil)benzoico

Se añadió hidruro sódico (3,36 g, dispersión al 60 %, 84,0 mmol) a metanol (175 ml) en porciones a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A la solución se añadió una solución de anhídrido 3-fluoroftálico (5,56 g, 33,5 mmol) en metanol (50 ml) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se trató a continuación como se ha descrito en el Ejemplo 56A para proporcionar el compuesto del título. Los datos de RMN mostraron que el producto estaba contaminado con un 20 % del isómero 6-fluoro. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,79 - 3,84 (dos s, 3 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,76 (ddd, J = 15,60, 7,29, 1,53 Hz, 1 H) 13,56 (s, 1 H); MS (+DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 216,0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58B****2-(Clorocarbonil)-6-fluorobenzoato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 56B sustituyendo el Ejemplo 58A por el Ejemplo 56A. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,82 - 3,85 (dos s, 3 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 7,76 (ddd, J = 15,17, 7,21, 1,70 Hz, 1 H); MS (+DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 216,0 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58C**

10

**2-Fluoro-6-formilbenzoato de metilo**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 56C sustituyendo el Ejemplo 58B por el Ejemplo 56B. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 5:95) para proporcionar el isómero individual puro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 10,04 (d, J = 2,03 Hz, 1 H); MS (+DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 200,0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58D**

20

**2-(2-cianovinil)-6-fluorobenzoato de (E)-metilo**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 56D sustituyendo el Ejemplo 58C por el Ejemplo 56C. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 7:93) para proporcionar el producto en forma de una mezcla de isómeros E y Z (proporción aproximada *E/Z*: 5,5/1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,87 - 3,94 (m, 3 H) 6,54 (d, J = 16,27 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,57 - 7,72 (m, 3 H); MS (+DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 223,0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58E**

30

**2-*Trans*-(1-bencil-4-cianopirrolidin-3-il)-6-fluorobenzoato de metilo**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 55C sustituyendo el Ejemplo 58D por el Ejemplo 55B. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 15:85) para proporcionar los isómeros *trans* y *cis* en una proporción de 5/1. Isómero *trans* RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,62 (dd, J = 9,49, 6,10 Hz, 1 H) 2,80 (dd, J = 9,16, 6,44 Hz, 1 H) 2,96 - 3,03 (m, 1 H) 3,13 (t, J = 8,65 Hz, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 1 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,69 (d, J = 2,37 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,33 - 7,36 (m, 4 H) 7,44 - 7,48 (m, 1 H) 7,59 (td, J = 8,14, 6,10 Hz, 1 H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 339,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 58 F****2-(1-Bencil-4-cianopirrolidin-3-il)-6-fluorobenzoato de *cis*-metilo**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 58E. Isómero *cis* RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,77 - 2,86 (m, 2 H) 2,92 (td, J = 9,66, 4,38 Hz, 2 H) 3,64 - 3,72 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 4 H) 7,49 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 1 H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 339,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 58G*****Trans*-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 55D sustituyendo el Ejemplo 58E por el Ejemplo 55C. En este ejemplo, no se cerró el anillo de lactama. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con una solución al 5 % de metóxido sódico en metanol a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: amoniaco 2 N/metanol 97,5:2,5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 2,58 - 2,68 (m, 1 H) 2,79 (t, J = 8,33 Hz, 1 H) 2,95 - 3,11 (m, 4 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,24 (td, J = 6,15, 2,38 Hz, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 4 H) 7,44 (td, J = 8,03, 5,75 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 311,1 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 59*****Cis-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 55D sustituyendo el Ejemplo 58F por el Ejemplo 55C. En este ejemplo, no se cerró el anillo de lactama. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con una solución al 5 % de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: amoniaco 2 N/metanol 97,5:2,5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 - 2,30 (m, 1 H) 2,46 (s, 2 H) 2,67 - 2,74 (m, 1 H) 2,81 (s, 1 H) 2,88 - 3,04 (m, 1 H) 3,11 (t, J = 8,82 Hz, 1 H) 3,52 - 3,67 (m, 3 H) 7,13 - 7,21 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, J = 4,41 Hz, 4 H) 7,36 - 7,45 (m, 1 H) 8,38 (t, J = 5,93 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60*****Trans-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 54B sustituyendo el Ejemplo 58 por el Ejemplo 54A. RMN <sup>1</sup>H (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (ddd, J = 7,77, 4,18, 3,98 Hz, 1 H) 2,71 - 2,79 (m, 1 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 3,00 - 3,08 (m, 4 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 7,04 (d, J = 7,56 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,47 (td, J = 7,93, 5,71 Hz, 1 H) 8,29 (t, J = 5,55 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 221,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61*****(3aS,10bS)-2-Bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

25 El Ejemplo 55 se sometió a una resolución quiral usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). La purificación por SFC preparativa quiral se realizó usando un sistema modificado Berger Instruments MultigramII™. Una versión manual del sistema Berger se integró con un automuestreador Gilson 232 para la inyección de la muestra y un pipeteador Cavro MiniPrep™ personalizado para la recolección de fracciones a presión atmosférica (Olson, J.; Pan, J.; Hochlowski, J.; Searle, P.; Blanchard, D. JALA 2002, 7, 69-74). Los lugares de recolección diseñados a medida permitieron la recolección en tubos de 18 x 150 mm y un sistema de lavado con metanol permite el lavado de los lugares entre las fracciones para maximizar la recuperación y evitar la contaminación cruzada de las fracciones. La columna usada fue una ChiralPak® AS (Chiral Technologies Inc., West Chester, PA), de 10 μm (d.i. de 21,2 mm x 250 mm). Se usó un gradiente de un 10-30 % de metanol con dietilamina al 0,1 % y dióxido de carbono, con un caudal de 40 ml/minuto, presión de salida de 10,0 MPa, y temperatura del horno de 35 °C. La muestra se inyectó en forma de una solución en 1,5 ml de metanol. El sistema de SFC preparativa se controló usando software para SFC ProNTO™ (versión 1.5.305.15 Berger Instruments, Inc.) y software a medida para el control del automuestreador y el recolector de fracciones. Las fracciones se recogieron en base al umbral de señal UV. El producto resultante se sometió a una purificación adicional por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: amoniaco 2 N/metanol 97:3) para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (dd, J = 6,35, 3,97 Hz, 1 H) 2,60 (t, J = 8,72 Hz, 1 H) 2,73 (t, J = 8,72 Hz, 1 H) 2,97 - 3,11 (m, 2 H) 3,13 - 3,26 (m, 3 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,77 - 3,84 (m, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 6 H) 7,55 (dd, J = 9,91, 2,78 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62*****Trans-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona***

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 54B sustituyendo el Ejemplo 58 por el Ejemplo 54A. El producto aislado no requirió purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,04 (td, J = 7,24, 3,37 Hz, 1 H) 2,69 (t, J = 10,11 Hz, 1 H) 2,98 - 3,03 (m, 1 H) 3,05 - 3,15 (m, 3 H) 3,25 (dd, J = 9,52, 6,35 Hz, 2 H) 7,19 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 (dd, J = 9,91, 2,78 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 221,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63*****Trans-2-bencil-9-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona***

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 55 sustituyendo ácido metil 2-bromo-4-fluorobenzoico por ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 2,59 (t, J = 8,65 Hz, 1 H) 2,73 (t, J = 8,65 Hz, 1 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 3 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 6,97 (dd, J = 10,00, 2,54 Hz, 1 H) 7,13 (td, J = 8,56, 2,54 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 4 H) 7,85 (dd, J = 8,82, 6,10 Hz, 1 H) 7,98 (t, J = 3,90 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64*****Trans*-9-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 54B sustituyendo el Ejemplo 63 por el Ejemplo 54A. Se usó HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,05 (td, *J* = 6,95, 3,39 Hz, 1 H) 2,67 (t, *J* = 9,83 Hz, 1 H) 2,95 - 3,11 (m, 5 H) 3,13 - 3,21 (m, 2 H) 6,99 (dd, *J* = 10,00, 2,54 Hz, 1 H) 7,14 (td, *J* = 8,65, 2,71 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J* = 8,48, 6,10 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 221,1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 65*****Trans*-2-bencil-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico utilizando la misma secuencia de etapas que se ha perfilado para la preparación del Ejemplo 55. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,33 (s, 1 H) 2,57 - 2,72 (m, 2 H) 3,01 - 3,06 (m, 2 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,25 - 3,29 (m, 1 H) 3,68 - 3,77 (m, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 7,21 - 7,38 (m, 7 H) 7,51 (dd, *J* = 7,46, 1,36 Hz, 1 H) 8,14 (t, *J* = 4,75 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 66*****Cis*-2-bencil-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico utilizando la secuencia de etapas que se ha perfilado para la preparación de los Ejemplos 55A, 55B, 58E, y 58F. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,13 (dd, *J* = 10,91, 8,53 Hz, 1 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,84 - 2,94 (m, 2 H) 3,01 2,45 - 2,55 (m, 2H) (ddd, *J* = 14,67, 5,55, 2,38 Hz, 1 H) 3,12 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H) 3,53 - 3,67 (m, 2 H) 3,94 (td, *J* = 10,91 Hz 7,14 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 6 H) 7,41 - 7,44 (m, 1 H) 8,31 (t, *J* = 6,15 Hz, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 311,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 67*****Trans*-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 54B sustituyendo el Ejemplo 65 por el Ejemplo 54A. El producto se recristalizó en etanol. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,87 (t, *J* = 11,50 Hz, 1 H) 3,03 - 3,17 (m, 4 H) 3,58 (td, *J* = 11,50, 4,36 Hz, 1 H) 3,77 (dd, *J* = 10,31, 6,35 Hz, 1 H) 7,33 - 7,48 (m, 3 H) 8,19 - 8,32 (m, 1 H) 9,15 (s, 1 H); MS (DCI+) *m/z* 221,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68****3-((6-Oxo-1,3a,4,5,6,10*b*-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-2(3*H*)-il)metil)benzoato de *trans*-metilo**

45 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron el Ejemplo 2 (80 mg, 0,396 mmol), 3-formilbenzoato de metilo (64,9 mg, 0,396 mmol), ácido acético (119 mg, 1,978 mmol), cianoborohidruro macroporoso (0,55 g, 1,18 mmol 2,15 mmol/g) y etanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 horas, y la reacción se completó según se indicó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se lavó con etanol, y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,4, 7,7, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,42 (td, *J* = 1,5, 7,5, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,0, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,5, 1H), 3,97 - 3,73 (m, 4H), 3,29 - 2,98 (m, 5H), 2,75 (t, *J* = 8,7, 1H), 2,62 (t, *J* = 8,9, 1H), 2,22 (dd, *J* = 8,8, 15,8, 1H); MS (APCI+) *m/z* 351,0 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 69*****Trans*-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 68 sustituyendo formaldehído por 3-formilbenzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,43 (dt, *J* = 3,8, 7,5, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6, 1H), 3,29 - 2,98 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 5H), 2,64 (dd, *J* = 3,1, 8,3, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 216,9 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 70*****Trans*-2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona**

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 68

sustituyendo 5-cloro-2-fluorobenzaldehído por 3-formilbenzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,4, 7,7, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,7, 6,3, 1H), 7,48 - 7,12 (m, 5H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 3,31-2,98 (m, 5H), 2,78 (t, *J* = 8,6, 1H), 2,66 (t, *J* = 8,9, 1H), 2,21 (t, *J* = 12,2, 1H); MS (APCI+) *m/z* 344,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 71

### ***Trans*-2-metil-5-(fenilsulfonyl)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

#### Ejemplo 71A

10

### **6-Oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo**

15

A una suspensión del Ejemplo 2 (2 g, 9,89 mmol) en diclorometano (49,4 ml) se añadió trietilamina (2,76 ml, 19,78 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,76 ml, 11,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,1, 7,6, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 3,70 (dt, *J* = 7,7, 15,3, 1H), 3,62 (dd, *J* = 8,9, 20,0, 1H), 3,50 (t, *J* = 8,5, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 2,93 (m, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,42 - 1,45 (d a, 9H); MS (ESI-) *m/z* 301,0 [M-H]<sup>-</sup>.

20

#### Ejemplo 71B

### ***Trans*-2-metil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

25

A una solución del Ejemplo 71A (2,62 g, 8,66 mmol) en tetrahydrofurano (87 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano (13,00 ml, 26,0 mmol) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua cuidadosamente y el producto se extrajo una vez con diclorometano, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 7,31 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,7, 1H), 4,58 (dd, *J* = 14,5, 48,4, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 10,4, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 - 2,52 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 203,0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

#### Ejemplo 71C

35

### ***Trans*-2-metil-5-(fenilsulfonyl)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

40

A una solución del Ejemplo 71B (1,1 g, 0,544 mmol) en diclorometano (1,088 ml) se añadió trietilamina (0,114 ml, 0,816 mmol) y cloruro de bencenosulfonyl (0,087 ml, 0,680 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evaporó el disolvente. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,11 - 6,97 (m, 1H), 4,69 (d, *J* = 15,5, 1H), 4,25 (d, *J* = 15,5, 1H), 4,05 (dd, *J* = 3,9, 13,2, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,49 (m, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,30 (s a, 1H); MS (ESI+) *m/z* 342,9 [M+H]<sup>+</sup>.

45

#### Ejemplo 72

### ***Cis*-2-metil-5-(fenilsulfonyl)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina**

50

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 71 sustituyendo el Ejemplo 4 por el Ejemplo 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 3H), 4,60 (d, *J* = 14,4, 1H), 4,39 (d, *J* = 14,5, 1H), 4,05 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,55 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 12,1, 1H), 2,91 (s, 5H), 2,83 - 2,60 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 342,9 [M+H]<sup>+</sup>.

55

#### Ejemplo 73

### ***Trans*-5-(3-fluorofenilsulfonyl)-2-(4-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*] azepina**

60

Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con el Ejemplo 54 (30 mg, 0,0866 mmol, 1,0 equivalente) disuelto en 1,0 ml de metanol, 4-metoxibenzaldehído (10,41 mg, 0,104 mmol), 1,20 equivalentes), y ácido acético (24,79 μl, 0,433 mmol, 5,0 equivalentes). El vial se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añadió resina macroporosa de cianoborohidruro (38,66 mg, 2,24 mmol/g), y el vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se filtró, se concentró, y se redisolvió en 1,4 ml de dimetilsulfóxido/metanol (1:1 v/v). El material en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 2,25 - 2,35 (m,

65

1 H) 3,07 (t, 1 H) 3,20 (t, 1 H) 3,31 (t, 1 H) 3,40 (t, 1 H) 3,72 - 3,76 (m, 4 H) 3,77 - 3,84 (m, 1 H) 4,15 (d, 1 H) 4,31 (ddd, 3 H) 4,97 (d, 1 H) 7,03 (d, 3 H) 7,23 (d, 2 H) 7,35 (ddd, 1 H) 7,44 - 7,48 (m, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,64 - 7,65 (m, 1 H) 7,79 (t, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  467,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 74

##### ***Trans-2-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina***

10 Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con el Ejemplo 54 (30 mg, 0,0866 mmol, 1,0 equivalente) disuelto en 1,0 ml de metanol, 4-fluorobenzaldehído (12,90 mg, 0,104 mmol, 1,20 equivalentes), y ácido acético (24,79  $\mu$ l, 0,433 mmol, 5,0 equivalentes). El vial se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añadió resina macroporosa de cianoborohidruro (38,66 mg, 2,24 mmol/g), y el vial se tapó y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se filtró, se concentró, y se redisolvió en 1,4 ml de dimetilsulfóxido/metanol (1:1 v/v). El material en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar el  
15 compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$  ppm 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 2,98 (tt, 2 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,60 (c, 1 H) 3,69 - 3,76 (m, 1 H) 4,03 (d, 1 H) 4,17 (d, 1 H) 4,27 - 4,34 (m, 2 H) 4,98 (d, 1 H) 7,02 (dd, 1 H) 7,21 (t, 2 H) 7,24 - 7,25 (m, 2 H) 7,37 (ddd, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,66 (d, 2 H) 7,80 (t, 2 H); MS (ESI+)  $m/z$  455,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 75

##### ***Trans-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona***

25 Se añadió a un vial de microondas una mezcla del Ejemplo 53 (750 mg, 2,99 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (1674 mg, 11,97 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1170 mg, 3,59 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (6,5 ml). A continuación se añadieron tri-*tert*-butilfosfina (0,179 ml, 0,179 mmol, 1,0 M en tolueno), acetato de paladio (II) (20,15 mg, 0,09 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,067 ml, 0,449 mmol) posteriormente en una atmósfera de nitrógeno. El vial se cerró herméticamente, y esta mezcla se irradió a continuación en un instrumento de microondas Biotage Initiator™ 2.0 durante 50 minutos a 150 °C. Se controló que se completara la reacción por LC/MS. Se hizo otro lote a  
30 la misma escala. Después de que las reacciones se enfriaran a temperatura ambiente, las dos mezclas de reacción se combinaron y se diluyeron con acetato de etilo y a continuación se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con salmuera saturada (2x), y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol en diclorometano (0-20 %, trietilamina al 0,5 %). Se obtuvo  
35 un sólido, que se purificó de nuevo por cristalización en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,07 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 3,34 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,93 (dd, *J* = 8,9, 10,3, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 - 2,14 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  310,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 76

##### ***Trans-8-(3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona***

45 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-fluorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,11 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,2, 8,0, 1H), 7,50 (td, *J* = 2,5, 5,9, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,21 (td, *J* = 3,2, 5,9, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  310,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 77

##### ***Trans-8-(2-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona***

55 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 2-fluorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,02 (d, *J* = 1,7, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,9, 8,9, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (dt, *J* = 5,7, 14,9, 3H), 3,39 - 3,23 (m, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  311,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo 78

##### ***Trans-8-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona***

65 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3,4-difluorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm

8,08 (t,  $J = 5,0$ , 2H), 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J = 4,6$ , 9,7, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 3,32 - 3,21 (m, 3H), 3,19 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  328,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 79

5

#### ***Trans*-2-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (d,  $J = 2,1$ , 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dt,  $J = 5,3$ , 10,9, 5H), 7,31 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 3,37 - 3,23 (m, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  361,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 80

#### ***Trans*-2-metil-8-(naftalen-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido naftalen-2-ilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,26 (d,  $J = 2,1$ , 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,2$ , 3H), 7,98 - 7,82 (m, 3H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,31 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 3,29 (dd,  $J = 6,8$ , 10,2, 3H), 3,16 (dd,  $J = 8,5$ , 13,5, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,67 (dd,  $J = 3,2$ , 8,3, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  343,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 81

#### ***Trans*-2-metil-8-*m*-tolil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido *m*-tolilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,08 (d,  $J = 2,1$ , 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (dd,  $J = 2,1$ , 7,9, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 7,24 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,19 (d,  $J = 7,3$ , 1H), 3,34 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,25 (dd,  $J = 9,5$ , 17,0, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  307,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 82

#### ***Trans*-2-metil-8-*p*-tolil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido *p*-tolilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,07 (d,  $J = 2,1$ , 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (dd,  $J = 2,1$ , 8,0, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,1$ , 2H), 7,25 (dd,  $J = 8,0$ , 14,2, 3H), 3,26 (dd,  $J = 9,7$ , 16,0, 2H), 3,10 (ddd,  $J = 6,5$ , 9,5, 13,7, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 - 2,18 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  307,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 83

#### ***Trans*-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. Además, el compuesto del título se purificó por HPLC Preparativa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,04 (d,  $J = 44,5$ , 1H), 8,19 (t,  $J = 4,7$ , 1H), 8,00 (c,  $J = 8,7$ , 6H), 7,37 (dd,  $J = 8,0$ , 18,7, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,70 - 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,18 (d,  $J = 4,8$ , 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65 (d,  $J = 20,0$ , 1H), 2,32 (d,  $J = 12,7$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  371,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 84

#### ***Trans*-2-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,19 (d,  $J = 2,1$ , 1H), 8,15 (t,  $J = 1,7$ , 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,84 (dd,  $J = 2,1$ , 8,0, 1H), 7,76 (t,  $J = 7,8$ , 1H), 7,31 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 3,30 (m, 3H), 3,26 (d,  $J = 3,1$ , 2H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,65 (dd,  $J = 2,0$ , 8,2, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (dd,  $J = 7,3$ , 17,7, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  371,0 [M+H]<sup>+</sup>.



**Ejemplo 85*****Trans*-2-metil-8-estiril-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido (*E*)-estirilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 3,0, 8,3, 2H), 2,36 (d, *J* = 8,8, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 319,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 86*****Trans*-2-metil-8-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 Se añadieron a un vial de microondas el Ejemplo 53 (40 mg, 0,16 mmol), ácido fenilborónico (42,8 mg, 0,35 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (solución acuosa 2 M, 0,25 ml), FC-1007 (catalizador de Pd soportado sobre polímero Johnson Matthey, 44,4 mg, 0,36 mmol/g) y etanol (1 ml). El vial se cerró herméticamente, y esta mezcla se irradió a continuación en un instrumento de microondas Biotage Initiator™ 2.0 durante 40 minutos a 150 °C. Se controló que se completara la reacción por LC/MS. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,09 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,1, 7,9, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,4, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,4, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,28 (dd, *J* = 8,5, 18,8, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (dd, *J* = 9,6, 16,7, 1H); MS (ESI+) *m/z* 292,9 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 87*****Trans*-2-metil-8-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

30 Se añadió a una botella de presión de 50 ml una mezcla del Ejemplo 85 (31,8 mg, 0,100 mmol), paladio al 5 % sobre carbono, húmedo (7,95 mg, 0,075 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa) a temperatura ambiente. La reacción se completó según se indicó por LC/MS. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano (0-20 %) para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,90 (t, *J* = 3,6, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,9, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 6H), 7,06 (d, *J* = 7,8, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 2H), 3,07 (dt, *J* = 9,2, 18,4, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 5H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,35 (d, *J* = 3,9, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 321,0 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 88**

40

**2-Metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de *trans*-metilo****Ejemplo 88A****4-Bromoisoftalato de dimetilo**

A una solución de ácido 4-bromoisoftálico (5,13 g, 20,94 mmol) en metanol (55 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (6,09 ml, 84 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3(ac)</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró, y se seco al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,28 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,97 (dt, *J* = 5,2, 16,5, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

50

**Ejemplo 88B**

55

**4-(*Trans*-4-ciano-1-metilpirrolidin-3-il)isofalato de dimetilo**

Se cargó un vial de microondas con 4-bromoisofalato de dimetilo (Ejemplo 88A, 500 mg, 1,83 mmol), acrilonitrilo (117 mg, 2,20 mmol), *N,N*-diciclohexilmetilamina (429 mg, 2,20 mmol), tri-*tert*-butilfosfina (0,11 ml, 0,11 mmol, 1,0 M en tolueno), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50,3 mg, 0,055 mmol) y 1,4-dioxano (1,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 4 horas. La reacción se completó según se indicó por cromatografía en capa fina (40 % de acetato de etilo/hexano). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se retiraron por filtración las sales de HBr. El filtrado se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo/hexano (1:6) para proporcionar 4-(2-cianovinil)isofalato de dimetilo en forma de una mezcla de isómeros *trans* y *cis* (proporción 5,5:1) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-(2-cianovinil)isofalato de dimetilo (380 mg, 1,55 mmol), ácido 2-(metilamino)acético (276 mg, 3,1 mmol), paraformaldehído (326 mg, 10,85 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. A continuación, la solución se transfirió a otro matraz, sin transferir el alquitrán oscuro. Se añadieron ácido 2-(metilamino)acético (276 mg, 3,1 mmol) y paraformaldehído (326 mg, 10,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C en una atmósfera de nitrógeno durante otras 2 horas. A continuación la mezcla se enfrió y se concentró y se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con 80-100 % de acetato de etilo/ hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,30 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,13 (dd, *J* = 2,0, 8,3, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 5,7, 3H), 3,36 (c, *J* = 8,1, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,75 (dd, *J* = 6,4, 9,2, 1H), 2,62 (dd, *J* = 5,5, 9,5, 1H), 2,34 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 302,9 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 88C

#### 2-Metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de *trans*-metilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se ha mostrado en el Ejemplo 45C sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 45B. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,45 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 1,9, 8,0, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,13 (ddd, *J* = 4,4, 6,9, 9,8, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 8,2, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (td, *J* = 7,6, 15,4, 1H); MS (ESI+) *m/z* 274,9 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 89

#### *Trans*-10-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 88 sustituyendo ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico por ácido 4-bromoisoftálico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,14 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,0, 6,5 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,22 (ddd, *J* = 1,5, 6,5, 8,0 Hz, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 6,0, 10,5, 10,5 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), y 2,31 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 235 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 90

#### *Trans*-9-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 88 sustituyendo ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico por ácido 4-bromoisoftálico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 6,3, 8,7 Hz, 1H), 7,12 (dt, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 8,7, 10,2 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,57 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), y 2,20 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 235 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 91

#### *Trans*-8-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 88 sustituyendo ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico por ácido 4-bromoisoftálico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 3,0, 10,5 Hz, 1H), 7,27 (dt, *J* = 3,0, 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 5,5, 8,5 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* = 9,0, 10,5 Hz, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), y 2,17 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 235 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 92

#### *Trans*-7-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 88 sustituyendo ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico por ácido 4-bromoisoftálico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,26 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,60 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), y 2,10 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 235 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 93

#### *Trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol

**Ejemplo 93 A****4,5-Dihidrobenzo[b]furo[3,4-d]oxepina-1,3-diona**

5 A *tert*-butóxido potásico (1,35 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron oxalato de dietilo (2,2 g, 15 mmol) y 4-fenoxibutanoato de etilo (2,08 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C gota a gota. La mezcla se mantuvo en agitación durante una noche, se concentró, se inactivó con HCl<sub>(ac.)</sub> 1 N, se extrajo con acetato de etilo, y se concentró. Una fracción de este material (308 mg, 1 mmol) se añadió a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas y se vertió en hielo troceado. El precipitado se recogió para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,44 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2H), y 3,02 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

**Ejemplo 93 B**

15 **Cis-N-bencil-4,5-dihidrobenzo[b]piro[3,4-d]oxepina-1,3-diona y**

**Ejemplo 93C****Trans-N-bencil-4,5-dihidrobenzo[b]piro[3,4-d]oxepina-1,3-diona**

20 Al Ejemplo 93A (3,1 g, 14 mmol) en metanol (60 ml) se añadió paladio al 5 % sobre carbono, húmedo (0,93 g, 8,7 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml, y la mezcla se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa) a 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. Este material en bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) seguido de la adición de bencil amina (1,3 g, 12,5 nmol), trietilamina (1,5 g, 15 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (4 g, 12,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua (3x) y se concentró. El producto en bruto se trató con hidróxido de litio 1 N en metanol: agua (5:3, 20 ml) y se inactivó con HCl<sub>(ac.)</sub> (1 M) después de 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El producto en bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) seguido de la adición de trietilamina (2 g, 20 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (4 g, 12,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua (3x). La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 30 % de acetato de etilo/hexano proporcionó los compuestos del título.

35 Ejemplo 93B: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,27-7,38 (m, 7H), 7,19 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 3,0, 9,3 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), y 1,72 (m, 1H).

40 Ejemplo 93C: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 6H), 7,11 (dt, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), y 2,23 (m, 2H).

**Ejemplo 93D****Trans-2-bencil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-e]pirrol**

45 Al Ejemplo 93C (200 mg, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1,5 ml, 1 N en tolueno, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con metanol y NaHCO<sub>3(ac.)</sub>. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 50 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,34 (m, 4 H), 7,24 (m, 1 H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,35 (dt, J = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 6,4, 8,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 9,0, 10 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 7,0, 9,0 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), y 1,84 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 280 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 94****Trans-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol**

60 **Ejemplo 94A**

**Trans-1,3,3a,4,5,10b-hexahidro-2H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo**

65 Al Ejemplo 93 (90 mg, 0,32 mmol) en trifluoroetanol (20 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %-carbono, húmedo (18 mg, 0,13 mmol) en una botella de presión de 50 ml, y la mezcla se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa) a 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. Este material en bruto se

disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (218 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 20 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 2,4, 12,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 7,5, 10,2 Hz, 1H), 3,58 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,01 (c, J = 10,2 Hz, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), y 1,42 (s, 9H).

#### Ejemplo 94B

##### Clorhidrato de *trans*-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol

Se trató el Ejemplo 94A (30 mg, 0,10 mmol) con HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, y se trituró en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,25 (s, 2H), 7,22 (dt, J = 1,5, 6,5 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,00 (dt, J = 3,5, 12,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 7,0, 11 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,46 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,94 (t, J = 11 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), y 1,80 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 180 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 95

##### *Trans*-9-cloro-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol

Se calentaron el Ejemplo 94A (29 mg, 0,1 mmol) y *N*-clorosuccinimida (27 mg, 0,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3x), y se concentró. El residuo en bruto se agitó en HCl 4 N en dioxano (1 ml) durante 2 horas, se concentró, y se trituró en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,21 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 (dt, J = 3,5, 12,0 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 7,0, 11 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,47 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,94 (t, J = 11 Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), y 1,82 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 224 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 96

##### *Cis*-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 94 sustituyendo el Ejemplo 93B por el Ejemplo 93C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,37 (s, 2H), 7,26 (m, 2 H), 7,11 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 1,0, 7,0 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 3,5, 12,0 Hz, 1H), 3,83 (ddd, J = 4,0, 9,0, 12,5 Hz, 1H), 3,62 (c, J = 8,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 8,0, 11,5 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 7,0, 11,5 Hz, 1H), 3,25 (t, 10,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 7,0, 11,5 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), y 1,70 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 180 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 97

##### *Trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotieno[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona

#### Ejemplo 97A

##### 3-Bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 55A sustituyendo ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico por ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3H) 7,59-7,69 (m, 2H) 7,93-8,00 (m, 1H) 8,14 (d, J = 7,12 Hz, 1H).

#### Ejemplo 97B

##### 3-(2-Cianovinil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de (*E*)-metilo

En un matraz en una atmósfera de nitrógeno se colocó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (313 mg, 0,34 mmol) en 25 ml de 1,4-dioxano seguido del producto obtenido en el Ejemplo 97A (4,5 g, 16,7 mmol), *N*-metildiciclohexilamina (3,91 g, 20,0 mmol), tri-*terc*-butilfosfina (0,68 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 0,68 mmol) y acrilonitrilo (1,06 g, 20,0 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos y a continuación se enfrió y se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con 25 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró y se trató como se ha descrito en el Ejemplo 55B para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3H) 6,55 (d, J = 17,29 Hz, 1H) 7,54-7,66 (m, 2H) 8,13-8,25 (m, 3H).

**Ejemplo 97C*****Trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotieno[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los Ejemplos 45B y 45C a partir del producto obtenido en el Ejemplo 97B. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,51-2,62 (m, 2H) 2,85-2,98 (m, 2H) 3,52 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 3,76-3,91 (m, 3H) 7,21-7,27 (m, 1H) 7,30-7,45 (m, 7H) 7,81-7,94 (m, 2H) 8,27 (dd, J = 5,43, 2,37 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 349,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 98*****Trans*-2-bencil-8,10-dimetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

15 El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 1 sustituyendo 2-formil-3,5-dimetoxibenzoato de metilo por 2-formilbenzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,13-2,28 (m, 1H) 2,52-2,66 (m, 2H) 2,89-3,02 (m, 3H) 3,17 (dd, J = 8,99, 5,93 Hz, 1H) 3,31-3,42 (m, 1H) 3,67-3,80 (m, 8H) 6,63 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 6,73 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 7,20-7,35 (m, 5H) 8,02 (t, J = 5,43 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**20 Ejemplo 99*****Trans*-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotieno[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona**

25 Se disolvió el producto del Ejemplo 97 (315 mg, 0,90 mmol) en 10 ml de etanol en una atmósfera de nitrógeno y se trató con ácido acético (162 mg, 2,70 mmol), 1,4-ciclohexadieno (361 mg, 4,50 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (300 mg). La mezcla se agitó y se calentó a 51°C durante 16 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, se lavó con etanol (10 ml) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: amoniaco 2 M en metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,39 (dd, J = 10,85, 7,12 Hz, 1H) 2,63-2,77 (m, 3H) 3,08 (dd, J = 9,49, 7,46 Hz, 2H) 4,07 (dd, J = 9,66, 7,63 Hz, 1H) 7,35-7,47 (m, 3H) 7,92 (d, J = 7,80 Hz, 3H) 8,28 (d, J = 3,73 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100*****Trans*-8,10-dimetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

35 El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 2 sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 98 por el producto del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,00-2,14 (m, 1H) 2,56-2,65 (m, 1H) 2,71 (td, J = 11,90, 5,95 Hz, 1H) 2,84-2,99 (m, 3H) 3,16-3,28 (m, 1H) 3,39-3,48 (m, 2H) 3,73 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 6,64 (d, J = 2,38 Hz, 1H) 6,72 (d, J = 2,78 Hz, 1H) 8,04 (t, J = 5,35 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 263,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 101*****Trans*-8-bencil-6,6a,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-e]tieno[3,2-c]azepin-4(5H)-ona**

45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 97 sustituyendo ácido 2-bromo-3-tiofenocarboxílico por ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 (t, J = 8,99 Hz, 1H) 2,25-2,33 (m, 1H) 2,76-2,85 (m, 1H) 2,87-3,01 (m, 2H) 3,03-3,15 (m, 2H) 3,55 (s, 2H) 3,65-3,76 (m, 1H) 7,18 (d, J = 5,09 Hz, 1H) 7,22-7,35 (m, 6H) 7,95 (t, J = 5,76 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**50 Ejemplo 102*****Trans*-2-bencil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 97 sustituyendo ácido 2-bromo-6-(trifluorometoxi)benzoico por ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,13 (d, J = 5,76 Hz, 1H) 2,60-2,69 (m, 1H) 2,79 (t, J = 8,14 Hz, 1H) 2,92-3,01 (m, 2H) 3,02-3,12 (m, 2H) 3,16-3,26 (m, 1H) 3,76-3,89 (m, 2H) 7,21-7,27 (m, 2H) 7,30-7,38 (m, 5H) 7,49-7,59 (m, 1H) 8,32 (t, J = 5,76 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 377,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**60 Ejemplo 103*****Trans*-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

65 El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 2 sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 102 por el producto obtenido en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,92-2,06 (m, 1H) 2,73

(dd, J = 11,53, 9,49 Hz, 1H) 2,88-3,04 (m, 5H) 3,19-3,25 (m, 2H) 7,25 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,56 (t, J = 7,97 Hz, 1H) 8,35 (t, J = 5,59 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 287,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 104

5

#### ***Trans*-6,6a,7,8,9,9a-hexahidropirrol[3,4-*e*]tieno[3,2-*c*]azepin-4(5*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 99 sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 101 por el producto obtenido en el Ejemplo 97. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,92-2,06 (m, 1H) 2,73 (dd, J = 11,53, 9,49 Hz, 1H) 2,88-3,04 (m, 4H) 3,19-3,25 (m, 2H) 7,25 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,56 (t, J = 7,97 Hz, 1H) 8,35 (t, J = 5,59 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 209,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 105

#### 15 **(3a*S*,10b*S*)-2-Bencil-8,10-difluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 97 sustituyendo ácido 2-bromo-3,5-difluorobenzoico por ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico. La mezcla racémica se sometió a una purificación quiral usando una columna Chiralpak® AS, de 5 cm de DI x 50 cm (fase móvil: hexanos/acetato de etilo/metanol/dietilamina 70:15:15:0,1, caudal 75 ml/minuto, temperatura de la columna 40 °C, detección UV a 230 nm), tiempo de retención de 39 minutos, para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,26-2,41 (m, 1H) 2,56-2,71 (m, 2H) 3,01-3,14 (m, 4H) 3,28 (s, 1H) 3,67-3,74 (m, 1H) 3,79-3,86 (m, 1H) 7,20-7,28 (m, 1H) 7,29-7,35 (m, 5H) 7,36-7,39 (m, 1H) 8,26 (t, J = 4,75 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 329,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 106

#### **(3a*R*,10b*S*)-8,10-Difluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 2 sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 105 por el producto obtenido en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 (dd, J = 11,53, 3,39 Hz, 1H) 2,59-2,67 (m, 1H) 2,82 (ddd, J = 11,61, 5,68, 5,43 Hz, 1H) 2,87-2,95 (m, 1H) 3,05 (t, J = 4,75 Hz, 2H) 3,16-3,26 (m, 2H) 7,27-7,38 (m, 2H) 8,29 (s, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 239,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 107

35

#### ***Trans*-2-bencil-8-fluoro-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

#### Ejemplo 107A

#### 40 **4-(3-Fluorofenoxi)butanoato de etilo**

Una mezcla de 3-fluorofenol (10,0 g, 89,2 mmol), 4-bromobutanoato de etilo (21,5 g, 110 mmol), carbonato potásico (17,3 g, 125 mmol) y 100 ml de *N,N*-dimetilformamida se agitó y se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se separó y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 3 x 50 ml de agua y 1 x 50 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, J = 7,12 Hz, 3H) 1,91-2,00 (m, 2H) 2,44 (t, J = 7,29 Hz, 2H) 4,00 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 4,07 (c, J = 7,12 Hz, 2H) 6,71-6,82 (m, 3H) 7,25-7,34 (m, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 244,1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 107B

55

#### **8-Fluoro-4,5-dihidrobenczo[*b*]furo[3,4-*d*]oxepina-1,3-diona**

El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 93A sustituyendo el producto del Ejemplo 107A por 4-fenoxibutanoato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,02 (t, J = 5,16 Hz, 2H) 4,32 (t, J = 5,16 Hz, 2H) 7,05 (dd, J = 10,11, 2,58 Hz, 1H) 7,16 (td, J = 8,53, 2,78 Hz, 1H) 8,51 (dd, J = 9,12, 6,74 Hz, 1H).

#### 60 Ejemplo 107C

#### **(*Z*)-8-Fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*]oxepina-4,5-dicarboxilato de dimetilo**

A una suspensión del producto del Ejemplo 107B (2,34 g, 10,0 mmol) en 20 ml de metanol se añadió metóxido sódico (594 mg, 11,0 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente

65

durante 1 hora y a continuación se concentró. El residuo se recogió en 25 ml de *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente y se añadió yoduro de metilo (2,28 g, 15,0 mmol) en una porción y se continuó la agitación durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 N y acetato de etilo. La parte acuosa se separó y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 50 ml de agua y con 1 x 50 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 15:85) para proporcionar el compuesto del título RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,70 (t, J = 5,76 Hz, 2H) 3,74 (s, 3H) 4,48 (t, J = 5,76 Hz, 2H) 6,99-7,09 (m, 2H) 7,26 (dd, J = 8,82, 6,44 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 298,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 107D

##### ***Trans*-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepina-4,5-dicarboxilato de dimetilo**

En un matraz secado al horno se colocaron limaduras de magnesio (1,46 g, 60,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se añadió una solución del producto del Ejemplo 107C (1,70 g, 6,1 mmol) en 50 ml de metanol en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró. El residuo se repartió entre solución acuosa 2 N de HCl y acetato de etilo. La parte acuosa se separó y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 50 ml de una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y 50 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 9:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,03-2,15 (m, 2H) 3,38 (c, J = 5,55 Hz, 1H) 3,55 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,83-3,92 (m, 1H) 4,07-4,15 (m, 1H) 4,32 (d, J = 5,55 Hz, 1H) 6,80 6,93 (m, 2H) 7,17 (dd, J = 8,33, 6,74 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 300,2 [M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 107E

##### **(*Trans*-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepina-4,5-diil)dimetanol**

Una solución del producto del Ejemplo 107D (695 mg, 2,46 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno y se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio (5,0 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se inactivó con 5 ml de acetato de etilo seguido de 15 ml de solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. Las fases se separaron y la parte acuosa se extrajo con 4 x 10 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (100 % de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 (dd, J = 12,89, 2,03 Hz, 1H) 2,01-2,15 (m, 2H) 2,86 (td, J = 7,71, 3,90 Hz, 1H) 3,16-3,29 (m, 2H) 3,52 (ddd J = 10,51, 7,12, 5,43 Hz, 1H) 3,66-3,78 (m, 2H) 4,12 (dt, J = 12,12, 4,11 Hz, 1H) 4,48 (t, J = 5,09 Hz, 1H) 4,59 (t, J = 5,43 Hz, 1H) 6,71 (dd, J = 10,17, 2,71 Hz, 1H) 6,81 (td, J = 8,31, 2,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 8,48, 6,78 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 226,1 [M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 107F

##### **(*Trans*-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepina-4,5-diil)bis(metileno)bis(4-metilbencenosulfonato)**

A una solución del producto del Ejemplo 107E (410 mg, 1,81 mmol) en 10 ml de piridina en una atmósfera de nitrógeno y enfriada en un baño de hielo se añadió cloruro de tosilo (715 mg, 3,75 mmol) en una porción. La agitación se continuó durante 16 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua y se separó la parte acuosa y se extrajo con 2 x 10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 10 ml de agua y 1 x 10 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 3:7) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 (d, J = 13,48 Hz, 1H) 1,85-1,95 (m, 1H) 2,30 (td, J = 7,54, 3,17 Hz, 1H) 2,40 (s, 2H) 2,41 (s, 1H) 3,09 (td, J = 7,54, 3,97 Hz, 1H) 3,40-3,51 (m, 1H) 3,83 (dd, J = 7,54, 1,98 Hz, 2H) 3,97-4,06 (m, 1H) 4,10-4,19 (m, 1H) 4,31 (dd, J = 9,52, 6,74 Hz, 1H) 6,62 (dd, J = 9,91, 2,78 Hz, 1H) 6,75 (td, J = 8,53, 2,78 Hz, 1H) 6,88-6,95 (m, 1H) 7,41 (dd J = 17,25, 8,13 Hz, 4H) 7,58 (d, J = 8,33 Hz, 2H) 7,71 (d, J = 8,33 Hz, 2H).

#### Ejemplo 107G

##### ***Trans*-2-bencil-8-fluoro-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

Una solución del producto obtenido en el Ejemplo 107F (570 mg, 1,07 mmol), bencilamina (375 mg, 3,50 mmol), trietilamina (465 mg, 4,60 mmol) y 5 ml de *N,N*-dimetilformamida se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. La parte acuosa se separó y se extrajo con 2 x 10 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 10 ml de agua y 1 x 10 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano 1:1) para

proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,81-1,90 (m, 1H) 1,92-2,00 (m, 1H) 2,59 (dd, J = 9,16, 7,12 Hz, 1H) 2,77 (t, J = 8,82 Hz, 1H) 2,83-2,91 (m, 1H) 3,11-3,18 (m, 2H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,75-3,82 (m, 1H) 4,37 (dt, J = 12,21, 3,73 Hz, 1H) 6,78-6,86 (m, 2H) 6,99-7,08 (m, 1H) 7,24 (ddd, J = 6,95, 5,26, 2,37 Hz, 1H) 7,31- 7,36 (m, 4H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 298,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 108*****Trans*-8-fenil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**10 **Ejemplo 108 A*****Trans*-2-bencil-8-fenil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 107 sustituyendo bifenil-3-ol por 3-fluorofenol en el Ejemplo 107A.

15

**Ejemplo 108B*****Trans*-8-fenil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 2 sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 108A por el producto obtenido en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,78-1,93 (m, 2H) 2,04-2,13 (m, 1H) 2,74-2,88 (m, 1H) 3,16 (td, J = 10,81, 6,94 Hz, 2H) 3,51-3,67 (m, 3H) 4,43 (dt, J = 12,29, 3,37 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 1,98 Hz, 1H) 7,32-7,39 (m, 2H) 7,45 (t, J = 7,34 Hz, 2H) 7,65 (s, 2H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 266,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 109*****Trans*-8-fluoro-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 107G por el producto obtenido en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,67-1,83 (m, 2H) 1,96-2,09 (m, 1H) 2,61 (dd, J = 10,31, 8,73 Hz, 1H) 2,83-2,96 (m, 1H) 3,06 (t, J = 10,51 Hz, 1H) 3,17 (dd, J = 10,71, 7,93 Hz, 1H) 3,51-3,66 (m, 2H) 4,38 (dt, J = 12,20, 3,42 Hz, 1H) 6,84 (ddd, J = 16,26, 9,12, 2,78 Hz, 2H) 7,02-7,14 (m, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 208,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 110*****Trans*-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

40

**Ejemplo 110A****2-((3*S*,4*R*)-4-Ciano-1-metilpirrolidin-3-il)-6-(trifluorometoxi)benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 88B sustituyendo (E)-2-(2-cianovinil)-6-(trifluorometoxi)benzoato de metilo por 4-(2-cianovinil)isofталato de dimetilo.

45

**Ejemplo 110B**

50

**2-((3*S*,4*S*)-4-(Aminometil)-1-metilpirrolidin-3-il)-6-(trifluorometoxi)benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 45C sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 110A por el producto obtenido en el Ejemplo 45B. En este ejemplo, no se cicló el aminoéster. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (s, 1H) 2,10-2,21 (m, 1H) 2,32-2,48 (m, 4H) 2,55-2,63 (m, 1H) 2,73 (t, J = 8,48 Hz, 1H) 2,79-2,87 (m, 3H) 3,87 (s, 3H) 7,28-7,36 (m, 1H) 7,55-7,64 (m, 3H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 333,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 110C**

60

***Trans*-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

El producto obtenido en el Ejemplo 110B (5,5 g) se disolvió en 25 ml de metanol y se trató con 5 ml de metóxido sódico al 25 % en peso en metanol. La reacción se agitó y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: amoniaco 2 N en metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,

65



DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,04-2,20 (m, 1H) 2,41 (s, 3H) 2,62 (dd, J = 10,85 Hz, 8,82 Hz, 1H) 2,73 (t, J = 8,31 Hz, 1H) 2,93-3,01 (m, 3H) 3,03-3,14 (m, 2H) 7,24 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,32 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,51-7,59 (m, 1H) 8,33 (t, J = 5,76 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 301,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 111**

**6,6-Dióxido de *trans*-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*][1,2]benzotiazepina**

**Ejemplo 111A**

10

**(*E*)-2-(2-Cianovinil)benzenosulfonato de perfluorofenilo**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 97B sustituyendo 2-bromobenzenosulfonato de pentafluorofenilo por el producto obtenido en el Ejemplo 97A.

15

**Ejemplo 111B**

**2-((3*S*,4*R*)-1-Bencil-4-cianopirrolidin-3-il)benzenosulfonato de perfluorofenilo**

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 45B sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 111A por el producto obtenido en el Ejemplo 45A

**Ejemplo 111C**

25 **6,6-Dióxido de *trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*][1,2]benzotiazepina**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 55D sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 111B por el producto obtenido en el Ejemplo 55C. El producto de la reacción en bruto se trató con 1,1 equivalentes de cloruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La parte orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título.

30

**Ejemplo 111D**

35

**6,6-Dióxido de *trans*-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*][1,2]benzotiazepina**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 54B sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 111C por el producto obtenido en el Ejemplo 54A. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (diclorometano: solución 2 M de amoníaco en metanol 9:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 2,58 (dd, J = 11,36, 6,61 Hz, 1 H) 3,03 (ddd, J = 17,12, 10,51, 10,34 Hz, 2 H) 3,17 (d, J = 3,73 Hz, 2 H) 3,52 (td, J = 10,43, 5,93 Hz, 1 H) 4,07 (d, J = 5,09 Hz, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 2 H) 7,53 (td, J = 7,63, 1,36 Hz, 2 H) 7,89 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1 H); MS (+ESI) *m/z* 239,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

45

**Ejemplo 112**

**(3a*R*,10b*R*)-2-Metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**

50 El compuesto del título se obtuvo sometiendo el producto descrito en el Ejemplo 110 a una resolución quiral como se ha perfilado en el Ejemplo 61 (tiempo de retención de 6,25 minutos). RMN <sup>3</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,04-2,19 (m, 1H) 2,41 (s, 3H) 2,56-2,65 (m, 1H) 2,73 (t, J = 8,31 Hz, 1H) 2,93-3,01 (m, 3H) 3,03-3,17 (m, 2H) 7,24 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,51-7,61 (m, 1H) 8,34 (t, J = 5,59 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 301,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 113**

**(3a*S*,10b*S*)-2-Metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**

60 El compuesto del título se obtuvo sometiendo el producto descrito en el Ejemplo 110 a una resolución quiral como se ha perfilado en el Ejemplo 61 (tiempo de retención de 8,2 minutos). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,04-2,19 (m, 1H) 2,41 (s, 3H) 2,56-2,65 (m, 1H) 2,73 (t, J = 8,31 Hz, 1H) 2,93-3,01 (m, 3H) 3,03-3,17 (m, 2H) 7,24 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,51-7,61 (m, 1H) 8,34 (t, J = 5,59 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 301,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114*****Trans*-2-metil-7-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**5 **Ejemplo 114A****2,6-Dibromobenzoato de metilo**

10 El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 55A sustituyendo ácido 2,6-dibromobenzoico por ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3H) 7,34-7,40 (m, 1H) 7,75 (d, J = 8,14 Hz, 2H).

**Ejemplo 114B**15 **3-Bromobifenil-2-carboxilato de metilo**

Una mezcla del producto del Ejemplo 114A (2,2 g, 7,5 mmol), ácido fenilborónico (919 mg, 7,5 mmol), carbonato sódico (7,55 ml, solución acuosa 2 M, 15,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (261 mg, 0,23 mmol) y 50 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se repartió entre 20 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La parte acuosa se separó y se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 2 x 25 ml de agua y 1 x 25 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,63 (s, 3H) 7,35-7,60 (m, 6H) 7,71-7,79 (m, 2H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 308,0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 114C****3-(2-Cianovinil)bifenil-2-carboxilato de (*E*)-metilo**

30 El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 97B sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 114B por el producto obtenido en el Ejemplo 97A. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,58 (s, 3H) 6,57 (d, J = 16,62 Hz, 1H) 7,30-7,36 (m, 2H) 7,40-7,49 (m, 3H) 7,53-7,59 (m, 2H) 7,65 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,89 (d, J = 7,12 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 281,1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 114D****3-(*Trans*-ciano-1-metilpirrolidin-3-il)bifenil-2-carboxilato de metilo**

40 El compuesto del título se preparó como se ha perfilado en el Ejemplo 88B sustituyendo el producto obtenido en el Ejemplo 114C por 4-bromoisoftalato de dimetilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,33 (s, 3H) 2,59 (dd, J = 9,49, 6,10 Hz, 1H) 2,80 (dd, J = 9,49, 6,10 Hz, 1H) 2,93-3,01 (m, 1H) 3,04-3,12 (m, 1H) 3,35-3,42 (m, 1H) 3,49-3,56 (m, 1H) 3,58 (s, 3H) 7,30-7,47 (m, 6H) 7,55-7,61 (m, 2H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 114E*****Trans*-2-metil-7-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

50 El compuesto del título se preparó a partir del producto obtenido en el Ejemplo 114D utilizando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 110B seguido de lo que se ha perfilado en el Ejemplo 110C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,10-2,24 (m, 1H) 2,45 (s, 3H) 2,64-2,73 (m, 1H) 2,80 (t, J = 8,33 Hz, 1H) 2,98-3,12 (m, 3H) 3,14-3,27 (m, 2H) 7,17 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,28-7,41 (m, 6H) 7,45 (t, J = 7,54 Hz, 1H) 8,20 (t, J = 5,95 Hz, 1H); MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 293,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 115****(3*aS*,10*bS*)-8-(4-Fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona**

60 Se resolvió el Ejemplo 75 en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-50 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 10,2 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,07 (d, J = 2,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 3,34 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 8,9, 10,3, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 - 2,14 (m, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 310,9 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 116****(3aR,10bR)-8-(4-Fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 Se resolvió el Ejemplo 75 en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 µm, gradiente de 10-50 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 15,8 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,07 (d, J = 2,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 3,34 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 8,9, 10,3, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 - 2,14 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 310,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 117****Trans -2-bencil-8-hidroxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 117A****Trans-2-bencil-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en los Ejemplos 45A-C sustituyendo 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo por 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo en el Ejemplo 45A. (Isómeros *Trans/Cis* 10:1).

**Ejemplo 117B****Trans -2-bencil-8-hidroxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

Al Ejemplo 117A (2,66 g, 8,25 mmol) se añadió BBr<sub>3</sub> (1,0 M en diclorometano, 10,73 ml, 10,73 mmol) a -78°C gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Dado que el análisis por TLC (diclorometano/metanol (9:1)) todavía mostraba material de partida, la mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C, y se añadió más BBr<sub>3</sub> (1,0 M en diclorometano, 5,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, a continuación se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el que la reacción se completó según se indicó por TLC. La reacción se interrumpió con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH = 6-7, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó con una columna ultrarrápida con 10-20 % de metanol en diclorometano (con un 0,5 % de trietilamina añadida) para proporcionar el compuesto del título. Las fases de H<sub>2</sub>O combinadas se concentraron y después se extrajeron con 10 % de metanol/diclorometano para proporcionar un segundo lote del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,42 (s, 1H), 7,85 - 7,87 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 7,19 (d, J = 2,5, 1H), 6,93 (d, J = 8,3, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,7, 1H), 3,89 - 3,68 (m, 2H), 3,22 - 2,94 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 2,12 - 2,16 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 308,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 118****Trans-2-bencil-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

Al Ejemplo 117 (60 mg, 0,195 mmol) se añadieron (S)-1-fenilpropan-2-ol (34,4 mg, 0,253 mmol), azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (DBAD, 67,2 mg, 0,292 mmol). PS-trifenilfosfina (134 mg, 0,428 mmol, 3,2 mmol/g) y 2 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se completó según se indicó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se filtró a través de un separador de fase (Biotage) seguido de un lavado con metanol. El filtrado se concentró y se purificó con una columna ultrarrápida con metanol (0-20 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,95 (m, 1H), 7,38 - 7,16 (m, 11H), 6,98 (dt, J = 8,5, 5,0, 2H), 4,65 (dt, J = 12,5, 6,3, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,21 - 3,07 (m, 3H), 2,99 (m, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,71 (t, J = 8,7, 1H), 2,59 (t, J = 8,9, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 427,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 119****Trans-2-bencil-8-(3-fluorofenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo 2-(3-fluorofenil)etanol por (S)-1-fenilpropan-2-ol. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 6H), 7,24 (t, J = 6,8, 1H), 7,18 (dd, J = 11,8, 4,7, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 3H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 3H), 3,08 - 2,94 (m, 4H), 2,72 (t, J = 8,5, 1H), 2,60 (t, J = 8,9, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 431,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 120*****Trans*-2-bencil-8-((*S*)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6 (10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118  
sustituyendo (*R*)-1-fenilpropan-2-ol por (*S*)-1-fenilpropan-2-ol. El material en bruto se purificó por HPLC de fase  
inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  
DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,60 (d, *J* = 71,4, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,48 (d, *J* = 5,9, 3H), 7,28 - 7,26 (dd, *J* = 5,1, 3,3,  
4H), 7,25 - 7,00 (m, 4H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,86 - 3,50 (m, 4H), 3,25 - 2,91 (m, 4H), 2,86 (dt, *J* = 13,6,  
10 5,7, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,23 (dd, *J* = 6,0, 2,3, 3H); MS (ESI+) *m/z* 427,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 121*****Trans*-2-bencil-8-fenetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118  
sustituyendo 2-feniletanol por (*S*)-1-fenilpropan-2-ol. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para  
proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
10,26 (d, *J* = 56,9, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,60 - 7,57 (t, *J* = 6,6, 2H), 7,49 (t, *J* = 5,9, 3H), 7,31 (dd, *J* = 8,7, 5,3, 4H), 7,24  
20 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (dt, *J* = 8,5, 5,8, 1H), 4,53 (dd, *J* = 20,8, 3,6, 2H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 3,83 - 3,59  
(m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 3H), 3,03 (dd, *J* = 13,8, 7,1, 3H), 2,612,11 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 413,5  
[M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 122**

25 ***Trans*-2-metil-8-(piperidina-1-carbonil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 122A**

30 **Ácido *trans*-2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxílico**

Al Ejemplo 88 (2,115 g, 7,71 mmol) en una solución de metanol/agua (10 ml/5 ml) se añadió monohidrato de LiOH  
(0,324 g, 7,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se  
completó según se indicó mediante LC/MS analítica (método de TFA). La mezcla se concentró para retirar el  
35 metanol y a continuación se neutralizó con HCl 1 N a pH = 4-5. La mezcla se concentró para proporcionar el  
compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 122B**

40 ***Trans*-2-metil-8-(piperidina-1-carbonil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

Se cargó un vial de 20 ml con el Ejemplo 122A (100 mg, 0,384 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-  
benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (185 mg, 0,576 mmol), trietilamina (117 mg, 1,153 mmol),  
piperidina (39,3 mg, 0,461 mmol) y 1,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente  
45 durante una noche. La reacción se completó según se indicó mediante LC/MS analítica (método de TFA). La mezcla  
de reacción se filtró y se purificó en primer lugar por HPLC de fase inversa, y a continuación se purificó de nuevo por  
cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-20 % de metanol en diclorometano para  
proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,26 (d, *J* = 66,5, 1H), 8,17 (t, *J* = 4,9,  
1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,82 - 3,46 (m, 4H), 3,14 (d, *J* = 25,9, 3H), 2,95 (d,  
50 *J* = 25,5, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,56 (dd, *J* = 57,6, 25,7, 7H). MS (ESI+) *m/z* 328,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 123*****Trans*-8-fenetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

55 Se añadió el Ejemplo 121 (146,4 mg, 0,355 mmol) disuelto en trifluoroetanol (10 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/carbono  
(humedecido en agua, 29,3 mg, 0,208 mmol) en una botella de presión de 50 ml y se agitó durante 2 horas en una  
atmósfera de hidrógeno (207 kPa) y 50 °C. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró a través de una membrana  
de nailon. La solución obtenida se concentró, y el residuo se trituró con diclorometano para obtener el compuesto del  
60 título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,88 (d, *J* = 31,0, 2H), 8,07 (dd, *J* = 6,3, 3,9, 1H), 7,44 - 6,94 (m, 8H),  
4,22 (td, *J* = 6,7, 1,5, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,56 - 3,36 (m, 2H), 3,21 - 2,99 (m, 5H), 2,88 (s, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 1H); MS  
(ESI+) *m/z* 323,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 124*****Trans*-8-(3-fluorofenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 123 sustituyendo el Ejemplo 119 por el Ejemplo 121. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,03 8,91 (m, 2H), 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 4H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 3H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,6, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 341,6 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 125*****Trans*-N,2-dimetil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida**

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 122 sustituyendo metanamina por piperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,63 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,62 (d, *J* = 8,2, 4H), 3,27 - 2,96 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 4,5, 3H), 2,42 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 291,3 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 126*****Trans*-2-metil-6-oxo-*N*-fenetil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 122 sustituyendo 2-feniletanamina por piperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (t, *J* = 5,6, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,19 - 3,02 (m, 4H), 2,94 - 2,81 (m, 5H), 2,44 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 364,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 127**

- 30 ***Trans*-2-metil-6-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)fenetil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 122 sustituyendo 2-(3-(trifluorometil)fenil)etanamina por piperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,77 - 8,70 (m, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 4H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,53 (dt, *J* = 6,6, 5,3, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 4H), 3,00 - 2,93 (m, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 432,7 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 128*****Trans*-2-metil-6-oxo-*N*-fenil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxamida**

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 122 sustituyendo anilina por piperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,37 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,9, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,35 (t, *J* = 8,0, 3H), 7,11 (t, *J* = 7,4, 1H), 3,46 - 3,30 (m, 4H), 3,27 - 3,10 (m, 3H), 2,81 (t, *J* = 9,3, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (dd, *J* = 15,3, 9,2, 1H); MS (ESI+) *m/z* 336,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 129**

- 50 **2-Bencil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de *trans*-metilo**

- El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 55B-55D sustituyendo 4-bromoisoftalato de dimetilo por 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo en el Ejemplo 55B. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,40 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 6H), 3,88 - 3,81 (m, 3H), 3,71 (d, *J* = 13,2, 2H), 3,29 - 2,96 (m, 5H), 2,79 - 2,52 (m, 2H), 2,41 - 2,13 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 351,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 130*****Cis*-2-bencil-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

- 60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en los Ejemplos 45A-C sustituyendo 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo por 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo en el Ejemplo 45A (isómeros *trans/cis* 10:1). El compuesto del título se separó del correspondiente isómero *trans* por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1-15 % de metanol/diclorometano). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,19 (t, *J* = 6,1, 1H), 7,31 (d, *J* = 4,4, 4H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,8, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 2,9, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64

- 3,53 (m, 2H), 3,49 (td,  $J = 10,6, 7,3, 1\text{H}$ ), 3,07 (dd,  $J = 9,5, 7,7, 1\text{H}$ ), 2,99 (ddd,  $J = 14,4, 5,5, 2,7, 1\text{H}$ ), 2,87 (t,  $J = 7,8, 1\text{H}$ ), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  323,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 131

5

#### ***Trans*-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-metoxi-fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,02 (m, 2H), 7,69 (dd,  $J = 8,0, 2,1, 1\text{H}$ ), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,1, 1\text{H}$ ), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,26 - 3,02 (m, 5H), 2,94 - 2,67 (m, 5H), 2,25 (d,  $J = 9,2, 1\text{H}$ ); MS (ESI+)  $m/z$  323,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 132

#### 15 ***Trans*-2-metil-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6 (10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,09 (m, 2H), 7,81 (dd,  $J = 8,0, 2,1, 1\text{H}$ ), 7,73 (d,  $J = 8,1, 1\text{H}$ ), 7,62 (dd,  $J = 10,5, 5,3, 2\text{H}$ ), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 3,29 - 3,08 (m, 5H), 2,90 (m, 4H), 2,75 (dd,  $J = 13,4, 5,4, 1\text{H}$ ), 2,27 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  377,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 133

#### 25 ***Trans*-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-metoxi-fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,05 (dd,  $J = 7,3, 2,9, 2\text{H}$ ), 7,74 (dd,  $J = 8,0, 2,1, 1\text{H}$ ), 7,39 (t,  $J = 7,9, 1\text{H}$ ), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 6,95 (dd,  $J = 7,9, 2,3, 1\text{H}$ ), 3,82 (s, 3H), 3,36 - 2,96 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  323,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 134

#### 35 ***Trans*-8-(3-isobutoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-isobutoxifenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,05 (d,  $J = 2,0, 2\text{H}$ ), 7,74 (dd,  $J = 8,0, 2,1, 1\text{H}$ ), 7,37 (t,  $J = 7,9, 1\text{H}$ ), 7,22 (dd,  $J = 12,6, 8,0, 2\text{H}$ ), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,94 (dd,  $J = 7,9, 2,3, 1\text{H}$ ), 3,82 (d,  $J = 6,5, 2\text{H}$ ), 3,37 - 3,19 (m, 6H), 3,18 - 3,00 (m, 3H), 2,87 - 2,67 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,02 (dc,  $J = 13,1, 6,5, 1\text{H}$ ).MS (ESI+)  $m/z$  365,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 135

#### 45 ***Cis*-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-benczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 123 sustituyendo el Ejemplo 130 por el Ejemplo 121. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,15 (t,  $J = 3,5, 1\text{H}$ ), 7,19 (d,  $J = 8,4, 1\text{H}$ ), 7,10 (dd,  $J = 11,2, 1,9, 1\text{H}$ ), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 3H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,80 - 2,75 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,41 (t,  $J = 10,6, 1\text{H}$ ); MS (ESI+)  $m/z$  233,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 136

#### 55 ***Trans*-2-bencil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

#### Ejemplo 136A

#### **Ácido *trans*-2-bencil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 122A sustituyendo el Ejemplo 129 por el Ejemplo 88.

**Ejemplo 136B*****Trans*-2-bencil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carbohidrazida**

5 Al Ejemplo 136A (300 mg, 0,892 mmol) en dicloroetano (3 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,3 ml, 18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, momento en el que la LC/MS analítica (método de TFA) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo obtenido se añadió a 3 ml de dicloroetano, y a continuación la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió hidrazina (0,28 ml, 8,92 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que la LC/MS mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla de reacción seguido con un lavado con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y se separó. La fase de acetato de etilo se concentró para proporcionar un primer lote del compuesto del título. La fase acuosa se concentró, y el residuo se disolvió en diclorometano/acetato de etilo (proporción 1:1 en volumen) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener un segundo lote del compuesto del título.

15

**Ejemplo 136C*****Trans*-2-bencil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

20 Al Ejemplo 136B (114,7 mg, 0,327 mmol) se añadieron ortoformiato de trietilo (3 ml, 18 mmol) y 1,25 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,655 μmol). La mezcla se calentó hasta 120 °C durante 6 horas. El análisis por TLC (diclorometano/metanol (9:1) con trietilamina al 0,5 %) mostró que la reacción se había completado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-10 % de metanol en diclorometano (trietilamina al 0,5 %) proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,19 (t, *J* = 3,7, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 1,9, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (t, *J* = 6,9, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 45,5, 13,2, 6,1, 2H), 3,26 (ddd, *J* = 14,0, 6,6, 3,3, 1H), 3,21 (dd, *J* = 8,6, 6,5, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,12 (ddd, *J* = 13,8, 6,5, 4,7, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 8,8, 1H), 2,63 (t, *J* = 8,6, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 361,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 137*****Trans*-8-(2-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,05 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,9, 1,9, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,4, 1H), 3,77 (d, *J* = 3,7, 3H), 3,26 - 3,10 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 138*****Trans*-8-(4-isopropilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-isopropil-fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,0, 2,1, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,37 - 3,20 (m, 5H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 2,97 - 2,86 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 9,2, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,34 - 2,25 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 335,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 139*****Trans*-8-(4-etilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-etilfenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,1, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,0, 2,1, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,37 - 3,21 (m, 3H), 3,19 - 3,08 (m, 4H), 2,94 - 2,84 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 9,1, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (dd, *J* = 20,4, 11,0, 1H); MS (ESI+) *m/z* 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 140*****Trans*-2-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-(trifluorometoxi) fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

65

ppm 8,08 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 7,28 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 3,37 - 3,21 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,80 (dt,  $J = 11,8$ , 8,0, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  377,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 141

##### **Trans-8-amino-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en los Ejemplos 45A-C sustituyendo 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo por 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo en el Ejemplo 45A (isómeros *trans/cis* 7:1). El compuesto del título se separó del correspondiente isómero *cis* por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-7 % de metanol en diclorometano que contenía trietilamina al 0,5 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,74 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 6,77 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 6,59 (dd,  $J = 8,1$ , 2,5, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,75 (dd,  $J = 30,4$ , 13,3, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 5H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,58 (t,  $J = 9,0$ , 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H). MS (ESI+)  $m/z$  308,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 142

##### **Cis-8-amino-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en los Ejemplos 45A-C sustituyendo 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo por 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo en el Ejemplo 45A (isómeros *trans/cis* 7:1). El compuesto del título se separó del correspondiente isómero *trans* por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-7 % metanol en diclorometano que contenía trietilamina al 0,5 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 6,83 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 6,56 (dd,  $J = 8,1$ , 2,5, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,09 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  308,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 143

##### **Trans-2-metil-8-(piridin-3-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido piridin-3-ilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,33 (d,  $J = 59,8$ , 1H), 9,05 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,71 (dd,  $J = 5,1$ , 1,4, 1H), 8,38 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 8,22 (t,  $J = 4,8$ , 1H), 8,04 (dd,  $J = 14,3$ , 2,0, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,0$ , 5,0, 1H), 7,39 (dd,  $J = 25,5$ , 8,0, 1H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 3,58 - 3,31 (m, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,66 (d,  $J = 7,1$ , 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 1,64 (d,  $J = 10,2$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  294,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 144

##### **Trans-8-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 123 sustituyendo el Ejemplo 141 por el Ejemplo 121. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,82 (t,  $J = 4,8$ , 1H), 6,90 (d,  $J = 2,4$ , 1H), 6,84 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 6,63 (dd,  $J = 8,2$ , 2,5, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,36 - 3,10 (m, 4H), 3,04 (dd,  $J = 11,5$ , 6,3, 2H), 2,92 (td,  $J = 11,8$ , 6,6, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  218,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 145

##### **Cis-8-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 123 sustituyendo el Ejemplo 142 por el Ejemplo 121. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,95 (t,  $J = 6,0$ , 1H), 6,92 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 6,84 (t,  $J = 9,0$ , 1H), 6,60 (dd,  $J = 8,1$ , 2,5, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,18 (m, 5H), 3,01 (ddd,  $J = 14,4$ , 5,5, 3,0, 1H), 2,94 (dd,  $J = 11,7$ , 6,7, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  218,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 146

##### **Trans-8-(3-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

60 Al Ejemplo 227F (80 mg, 0,251 mmol) se añadieron alcohol 3-fluorobencilico (41,2 mg, 0,327 mmol), azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (DBAD, 87 mg, 0,377 mmol), PS-trifenilfosfina (173 mg, 0,553 mmol, 3,2 mmol/g) y 2 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se había completado según se indicó por LC/MS (método de TFA). La mezcla de reacción se filtró seguido



de un lavado con etanol. El filtrado se concentró, y se añadieron al residuo 0,3 ml de 1,4-dioxano y 0,4 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el análisis por LC/MS indicó que se había completado la reacción en ese tiempo. La mezcla de reacción se concentró, y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,02 (m, 2H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 3H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 147

##### ***Trans*-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo alcohol 2-fluorobencilico por alcohol 3-fluorobencilico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,99 (d, *J* = 46,0, 2H), 8,10 (dd, *J* = 6,6, 3,8, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,5, 1,6, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 3H), 3,22 - 3,02 (m, 3H), 2,94 (dt, *J* = 17,7, 9,6, 1H), 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 148

##### ***Trans*-8-(2-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo alcohol 2-(trifluorometil) bencilico por alcohol 3-fluorobencilico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,96 (d, *J* = 45,9, 2H), 8,11 (dd, *J* = 6,4, 3,9, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,7, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 2,7, 1H), 5,28 (d, *J* = 12,6, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,22 - 3,02 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 12,2, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 377,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 149

##### ***Trans*-8-((S)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 123 sustituyendo el Ejemplo 120 por el Ejemplo 121. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 - 7,90 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 4H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,4, 2,6, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,22 (dd, *J* = 6,0, 2,8, 3H); MS (ESI+) *m/z* 337,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 150

##### ***Trans*-8-((R)-1-feniletoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo (S)-(-)-1-feniletanol por alcohol 3-fluorobencilico. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,97 (d, *J* = 48,5, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 2,4, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 3,6, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 5,60 - 5,48 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 2H), 3,16 - 2,85 (m, 4H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 1,54 (dt, *J* = 17,9, 8,9, 3H); MS (ESI+) *m/z* 323,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 151

##### ***Trans*-9-bencil-7,7a,8,9,10,14a-hexahidropirido[2,3-e]pirrolo[3,4-c]azepin-5(6H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en los Ejemplos 154A-C sustituyendo 2-bromonicotinato de metilo por 3-bromopicolinato de metilo como material de partida. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,52 (dd, *J* = 4,7, 1,7, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 6H), 3,70 (dd, *J* = 30,6, 13,0, 2H), 3,47 (dd, *J* = 17,2, 9,0, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,17 (ddd, *J* = 13,0, 9,6, 3,1, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 8,6, 1H), 2,55 (d, *J* = 8,1, 1H), 2,29 (dd, *J* = 14,2, 8,4, 1H); MS (ESI+) *m/z* 294,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 152

##### ***Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,4-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en los Ejemplos 154A-C sustituyendo 3-bromoisonicotinato de metilo por 3-bromopicolinato de metilo como material de partida. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,56 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (t, *J* = 1,2, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,40 - 7,21 (m,

5H), 3,75 (dd,  $J = 38,8, 13,2, 2H$ ), 3,25 - 3,10 (m, 4H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 2,64 (dd,  $J = 33,9, 9,0, 1H$ ), 2,30 - 2,20 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  294,6  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 153

5

#### **Trans-7,7a,8,9,10,10a-hexahidropirido[2,3-e]pirrolo[3,4-c]azepin-5(6H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 157 sustituyendo el Ejemplo 151 por el Ejemplo 154. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,62 (dd,  $J = 4,9, 1,7, 1H$ ), 8,27 (m, 1H), 8,15 (dd,  $J = 7,8, 1,7, 1H$ ), 7,47 (dd,  $J = 7,8, 4,8, 2H$ ), 3,77 (t,  $J = 11,3, 1H$ ), 3,67 (dd,  $J = 11,0, 7,0, 1H$ ), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 3,25 (dd,  $J = 8,7, 4,4, 1H$ ), 3,03 (t,  $J = 11,3, 1H$ ), 2,43 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  204,0  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 154

#### 15 **Trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

#### Ejemplo 154A

#### 20 **3-(2-Cianovinil)picolinato de (E)-metilo**

Se cargó un vial de microondas con 3-bromopicolinato de metilo (2,84 g, 13,15 mmol), acrilonitrilo (0,907 g, 17,09 mmol), *N,N*-diciclohexilmetilamina (3,08 g, 15,78 mmol), tri-*terc*-butilfosfina (0,789 ml, 0,789 mmol, 1 M en tolueno), tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (0,361 g, 0,394 mmol) y 10 ml de 1,4-dioxano en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se trituró con acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido como un primer lote. El análisis por RMN  $^1H$  mostró solamente el isómero *trans*. Las aguas madre se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20-50 % de acetato de etilo en hexano para obtener un segundo lote del compuesto del título. El análisis por RMN  $^1H$  mostró solamente el producto *trans*. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,70 (dd,  $J = 4,6, 1,6, 1H$ ), 8,27 (dd,  $J = 8,1, 1,6, 1H$ ), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,1, 4,6, 1H$ ), 6,53 (d,  $J = 16,5, 1H$ ), 3,91 (s, 3H).

#### Ejemplo 154B

#### 35 **3-(1-Bencil-4-cianopirrolidin-3-il)picolinato de trans-metilo**

Se combinaron el Ejemplo 154A (1,26 g, 6,70 mmol), ácido trifluoroacético (5,16  $\mu$ l, 0,067 mmol) y diclorometano (15 ml). Se añadió gota a gota *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (2,06 ml, 8,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y el análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 20-50 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 154C

#### 45 **Trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

Se añadieron el Ejemplo 154B (1,35 g, 4,20 mmol) y amoniaco 7 M-metanol (7,50 ml) a níquel Raney®, humedecido en agua, A-7000 (6,75 g, 115 mmol) en una botella de presión de 50 ml. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa) a temperatura ambiente. El análisis por HPLC no indicó ningún material de partida. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,53 (dd,  $J = 4,7, 1,5, 1H$ ), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,41 (dd,  $J = 7,6, 4,5, 1H$ ), 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,24 (ddd,  $J = 8,5, 3,6, 1,8, 1H$ ), 3,80 (dd,  $J = 30,8, 13,4, 2H$ ), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 3H), 2,79 (t,  $J = 8,3, 1H$ ), 2,64 (dd,  $J = 16,8, 6,8, 1H$ ), 2,21 - 2,12 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  294,2  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 155

#### 60 **Trans-8-((S)-1-feniletoksi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 y sustituyendo (*R*)-(+)-1-feniletanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,00 - 8,76 (m, 2H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J = 5,0, 2,6, 1H$ ), 7,09 (dd,  $J = 8,6, 3,3, 1H$ ), 7,04 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,17 - 2,95 (m, 4H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  323,7  $[M+H]^+$ .

65

**Ejemplo 156*****Trans*-8-((*R*)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 y sustituyendo (*S*)-(-)-1-fenilpropan-2-ol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,03 (d, *J* = 47,2, 2H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 4,71 (tt, *J* = 12,4, 6,0, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,36 (m, 2H), 3,20 - 3,01 (m, 3H), 3,02 - 2,80 (m, 3H), 2,27 - 2,04 (m, 1H), 1,23 (dd, *J* = 6,0, 2,0, 3H); MS (ESI+) *m/z* 337,5 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 157*****Trans*-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

15 Se añadieron el Ejemplo 154 (690 mg, 2,352 mmol) y trifluoroetanol (10 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %-C, húmedo (138 mg, 0,983 mmol) en una botella de presión de 50 ml y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno (207 kPa) a 50°C. La reacción se controló por HPLC hasta que se juzgó que la reacción se había completado por la ausencia de material de partida. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,22 - 3,02 (m, 5H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 2,70 (t, *J* = 10,2, 1H), 2,01 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 204,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 158****(3*aS*,10*bS*)-8-(4-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

25

**Ejemplo 158A*****Trans*-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico.

**Ejemplo 158B****(3*aS*,10*bS*)-8-(4-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

35

Se resolvió el Ejemplo 158A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 12,05 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0, 2,1, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 159**

45

**(3*aR*,10*bR*)-8-(4-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

Se resolvió el Ejemplo 158A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 16,87 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9, 2,2, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 3H), 3,21 - 3,04 (m, 2H), 2,91 (dd, *J* = 10,4, 8,7, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 160**

55

**(3*aS*,10*bS*)-8-(3-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona****Ejemplo 160A**

60

***Trans*-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico.

65

**Ejemplo 160B****(3aS,10bS)-8-(3-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 Se resolvió el Ejemplo 160A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 µm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 14,0 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,08 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 2,1, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9, 1H), 7,23 (dd, *J* = 12,3, 7,9, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,4, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,2, 2,5, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,35 - 3,23 (m, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,37 - 2,15 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 161****(3aR,10bR)-8-(3-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 Se resolvió el Ejemplo 160A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 µm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 16,5 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,08 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,04 (t, *J* = 3,7, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 2,1, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9, 1H), 7,23 (dd, *J* = 15,4, 8,2, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 - 3,23 (m, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,92 (dd, *J* = 10,3, 8,9, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 162****(3aS,10bS)-8,10-Difluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 68 sustituyendo formaldehído por 3-formilbenzoato de metilo y sustituyendo el Ejemplo 106 por el Ejemplo 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,28 (s, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,18 - 2,96 (m, 4H), 2,61 (dd, *J* = 8,7, 2,7, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H); MS(ESI+) *m/z* 253,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 163****(3aR,10bS)-8-Fluoro-2,5-dimetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 68 sustituyendo formaldehído por 3-formilbenzoato de metilo y sustituyendo clorhidrato de (3aR,10bS)-8-fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona (Ejemplo 225B) por el Ejemplo 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,46 (dt, *J* = 16,6, 8,3, 1H), 7,27 (td, *J* = 8,5, 2,8, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5, 5,6, 1H), 3,36 (ddd, *J* = 19,2, 14,5, 5,7, 3H), 3,15 - 2,92 (m, 5H), 2,71 (dt, *J* = 25,9, 9,0, 2H), 2,41 (d, *J* = 6,1, 3H), 2,24 - 2,07 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 249,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164****Trans-8-(2-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 164A****Trans-8-metoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 88B y en el Ejemplo 88C sustituyendo 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo por 4-bromoisoftalato de dimetilo.

**Ejemplo 164B****Trans-8-hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 117B sustituyendo el Ejemplo 164A por el Ejemplo 117A.

**Ejemplo 164C****Trans-8-(2-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118

sustituyendo alcohol 2-fluorobencílico por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 164B por el Ejemplo 117. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,14 (dd, *J* = 6,8, 3,9, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 4H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 11,1, 7,7, 1H), 3,82 (dt, *J* = 23,9, 12,4, 2H), 3,64 (td, *J* = 12,6, 7,6, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,09 (ddd, *J* = 15,2, 7,2, 3,9, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 341,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 165

##### *Trans*-8-sec-butoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo 2-butanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (d, *J* = 32,7, 2H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 5,5, 2,9, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,5, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 3,23 - 3,01 (m, 3H), 2,93 (dt, *J* = 17,2, 9,3, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 1H), 1,74 - 1,50 (m, 2H), 1,22 (dt, *J* = 6,0, 3,0, 3H), 0,92 (td, *J* = 7,3, 1,0, 3H); MS (ESI+) *m/z* 275,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 166

##### *Trans*-8-isobutoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo 2-metil-propan-1-ol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (d, *J* = 32,5, 2H), 8,12 - 8,02 (m, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,4, 2,7, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,7, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 4H), 3,21 - 3,02 (m, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 275,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 167

##### *Trans*-8-(ciclohexilmetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo ciclohexil metanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,85 (d, *J* = 34,0, 2H), 8,12 - 8,02 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 5,5, 2,8, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,5, 2,6, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,0, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,22 - 3,03 (m, 3H), 2,92 (s, 1H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 1,75 (dd, *J* = 26,1, 12,0, 6H), 1,10 - 1,20 (m, 6H); MS (ESI+) *m/z* 315,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 168

##### *Trans*-8-(2,6-difluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo (2,6-difluorofenil)metanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,96 (d, *J* = 44,8, 2H), 8,16 - 8,05 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,11 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,22 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 345,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 169

##### *Trans*-8-(isopentiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo 3-metilbutan-1-ol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,85 (d, *J* = 34,0, 2H), 8,15 - 7,98 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 5,5, 2,8, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,5, 2,6, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,0, 2H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,23 - 3,01 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 1H), 1,75 (dd, *J* = 26,1, 12,0, 5H), 1,17 (m, 5H); MS (ESI+) *m/z* 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 170

##### *Trans*-8-sec-butoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo butan-2-ol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 164B por el Ejemplo 117. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,33 (d, *J* = 54,9, 1H), 8,06 (t, *J* = 4,7, 1H), 7,27 - 6,95 (m, 3H), 4,40 (dt, *J* = 11,9, 6,0, 1H), 3,94 (dd, *J* = 14,4, 8,4, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 1H), 3,44 - 3,01 (m, 4H), 3,02 - 2,81 (m, 4H), 2,32 - 2,16 (m, 1H), 1,73 - 1,53 (m, 2H), 1,22 (dd, *J* = 6,0, 1,8, 3H), 0,92 (td, *J* = 7,4, 1,4, 3H); MS (ESI+) *m/z* 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171*****Trans*-8-(isopentiloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo 3-metilbutan-1-ol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 164B por el Ejemplo 117. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,33 - 10,07 (m, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,25 - 7,00 (m, 3H), 4,07 - 3,90 (m, 3H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,40 - 2,81 (m, 8H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,6, 6H); MS (ESI+) *m/z* 303,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 172*****Trans*-8-isobutoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo 2-metil-propan-1-ol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 164B por el Ejemplo 117. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,05 (d, *J* = 42,4, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 28,6, 12,3, 7,0, 3H), 3,96 (s, 1H), 3,77 (d, *J* = 6,5, 3H), 3,30 - 2,81 (m, 7H), 2,22 (s, 1H), 2,01 (dt, *J* = 13,1, 6,5, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,7, 6H); MS (ESI+) *m/z* 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 173*****Trans*-8-(2-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo 2-(2-metoxifenil)etanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,91 (d, *J* = 47,2, 2H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 4H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,7, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 3,21 - 2,85 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,3, 1H), 2,20 (d, *J* = 6,1, 1H); MS (ESI+) *m/z* 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 174*****Trans*-8-(3-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo 2-(3-metoxifenil)etanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,94 (d, *J* = 42,2, 2H), 8,08 (dd, *J* = 6,5, 3,8, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,7, 1H), 6,89 (t, *J* = 4,1, 2H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 - 3,42 (m, 5H), 3,20 - 3,04 (m, 3H), 3,01 (t, *J* = 6,7, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,19 (dd, *J* = 12,3, 5,7, 1H); MS (ESI+) *m/z* 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 175*****Trans*-8-(4-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo 2-(4-metoxifenil)etanol por alcohol 3-fluorobencílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,87 (s a, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,16 (dd, *J* = 5,5, 2,8, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,7, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,6, 2H), 4,16 (dd, *J* = 9,9, 6,7, 2H), 3,71 (d, *J* = 5,4, 3H), 3,67 - 3,39 (m, 3H), 3,21 - 3,01 (m, 3H), 3,01 - 2,88 (m, 3H), 2,18 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 176*****Trans*-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo ciclohexilmetanol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 164B por el Ejemplo 117. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,10 (d, *J* = 43,9, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,26 - 7,00 (m, 3H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,41 - 3,00 (m, 3H), 2,94 (dd, *J* = 22,5, 17,4, 4H), 2,21 (s, 1H), 1,85 - 1,59 (m, 5H), 1,33 - 0,95 (m, 5H); MS (ESI+) *m/z* 329,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 177*****Trans*-8-(piridin-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227I sustituyendo

ácido piridin-4-ilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,58 (d, *J* = 21,0, 2H), 8,91 (d, *J* = 6,5, 2H), 8,32 (d, *J* = 5,8, 3H), 8,20 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,0, 2,1, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,1, 1H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 3,18 - 2,89 (m, 3H), 2,33 (dd, *J* = 16,7, 9,6, 1H); MS (ESI+) *m/z* 280,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 178

##### ***Trans*-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10b*H*)-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227I sustituyendo ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,38 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,35 - 8,13 (m, 1H), 8,02 - 7,76 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 21,2, 8,0, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 6H), 3,31 - 2,91 (m, 4H), 2,36 - 2,20 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 179

##### **(3a*R*,10b*S*)-8-(2-Fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10b*H*)-ona**

#### Ejemplo 179A

20 **(3a*S*,10b*S*)-8-(2-fluorobenciloxi)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 y sustituyendo alcohol 2-fluorobencilico por alcohol 3-fluorobencilico y no se realizó la etapa de desprotección ácida.

25

#### Ejemplo 179B

##### **(3a*R*,10b*S*)-8-(2-Fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10b*H*)-ona**

30 Se resolvió el Ejemplo 179A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 14,1 minutos) y se trató el enantiómero puro (140 mg, 0,328 mmol) con 3 ml de HCl (4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, y se trituró con hexano: acetato de etilo (1:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,42 (s, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,3, 3,7, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 5H), 5,27 - 5,11 (m, 2H), 3,67 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,02 (m, 3H), 2,92 (dd, *J* = 14,8, 9,2, 1H), 2,20 (dt, *J* = 11,9, 6,3, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

#### Ejemplo 180

40

##### **(3a*S*,10b*R*)-8-(2-Fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10b*H*)-ona**

Ejemplo 179A se resolvió en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 μm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 16,2 minutos) y se trató el enantiómero puro (150 mg, 0,352 mmol) con 3 ml de HCl (4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, y se trituró con hexano: acetato de etilo (1:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,34 - 9,25 (m, 2H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,5, 1,8, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 5H), 5,17 (s a, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,21 - 3,01 (m, 3H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45

50

#### Ejemplo 181

##### **(3a*R*,10b*S*)-8-((*R*)-1-Fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10b*H*)-ona**

55

#### Ejemplo 181A

**(3a*S*,10b*S*)-6-oxo-8-((*R*)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 146 sustituyendo (*S*)-1-fenilpropan-2-ol por alcohol 3-fluorobencilico y no se realizó la etapa de desprotección ácida.

**Ejemplo 181B****(3aR,10bS)-8-((R)-1-Fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 Se resolvió el Ejemplo 181A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 µm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 9,2 minutos), y se trató el enantiómero puro (140 mg, 0,321 mmol) con 3 ml de HCl (4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, y se trituró con hexano: acetato de etilo (1:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,30 - 9,15 (m, 2H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 4H), 7,27 - 7,10 (m, 3H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,7, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 3H), 3,20 - 2,82 (m, 5H), 2,41 - 2,11 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 5,9, 3H); MS (ESI+) *m/z* 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 182****(3aS,10bR)-8-((R)-1-Fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 Se resolvió el Ejemplo 181A en enantiómeros puros usando cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak® AS, 21 x 250 mm, 5 µm, gradiente de 10-30 % de metanol con dietil amina al 0,1 %-CO<sub>2</sub> durante 20 minutos, a 40 ml/minuto, tiempo de retención = 12,2 minutos), y se trató el enantiómero puro (150 mg, 0,344 mmol) con 3 ml de HCl (4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, y se trituró con hexano: acetato de etilo (1:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,28 - 9,08 (m, 2H), 8,08 (dd, *J* = 6,6, 3,9, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,7, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,5, 6,5, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 3H), 3,19 - 2,81 (m, 4H), 2,90 (d, *J* = 11,3, 1H), 2,35 - 1,97 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,0, 3H); MS (ESI+) *m/z* 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 183****Trans-8-(2-metoxifenetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo 2-(2-metoxifenil)etanol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 164B por el Ejemplo 117. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,06 (d, *J* = 44,9, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,3, 6,5, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (dd, *J* = 9,5, 4,8, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (dd, *J* = 10,8, 6,1, 1H), 3,40 - 3,09 (m, 4H), 3,09 - 2,83 (m, 6H), 2,20 (d, *J* = 6,5, 1H); MS (ESI+) *m/z* 397,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 184****Trans-8-(tiofen-3-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H y en el Ejemplo 227I sustituyendo ácido tiofen-3-ilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,02 (d, *J* = 51,8, 2H), 8,16 (dd, *J* = 6,5, 3,8, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,86 (dd, *J* = 8,0, 2,0, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,0, 2,9, 1H), 7,59 (dd, *J* = 5,1, 1,4, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,98 (dd, *J* = 15,9, 9,2, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 285,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 185****Trans-2-metil-8-(3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 185A****Trans-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo ácido 3-acetilfenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico.

**Ejemplo 185B****Trans-2-metil-8-(3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

65 Al Ejemplo 185A (60 mg, 0,179 mmol) y 1,44 ml de (trifluorometil)trimetilsilano 0,5 M (en tetrahidrofurano) se



añadieron 0,197 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano a 0 °C. A continuación se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por LC/MS mostró una conversión incompleta. Se añadieron más (trifluorometil)trimetilsilano (0,72 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,19 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano) a 0 °C, y a continuación la mezcla de reacción se agitó otro día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,11 (d, *J* = 50,9, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,99 - 7,77 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 3H), 3,18 (d, *J* = 6,8, 2H), 2,98 (dd, *J* = 17,5, 12,4, 2H), 2,67 - 2,32 (m, 1H), 1,75 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 405,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 186

#### ***Trans*-8-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

Al Ejemplo 185A (83,5 mg, 0,25 mmol) enfriado (-10°C) y agitado en tetrahidrofurano seco (0,7 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,54 ml, 1,4 M en tolueno/tetrahidrofurano). A continuación la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,27 - 10,05 (m, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 15,5, 2,0, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,83 - 3,48 (m, 2H), 3,42 - 3,26 (m, 5H), 3,23 - 2,90 (m, 3H), 2,56 - 2,27 (m, 1H), 1,48 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 351,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 187

#### ***Trans*-8-(3-acetilfenil)-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

#### Ejemplo 187A

#### **5-Metil-6-oxo-8-(trifluorometilsulfonilo)-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

Al Ejemplo 227G (500 mg, 1,11 mmol) y yodometano (354 mg, 2,493 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadió NaH (101 mg, 2,53 mmol, al 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y a continuación la reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (50-80 %) en hexano para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 187B

#### **8-(3-Acetilfenil)-5-metil-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-acetil-fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonil) fenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 187A por el Ejemplo 227G.

#### Ejemplo 187C

#### ***Trans*-8-(3-acetilfenil)-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 187B por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,24 (d, *J* = 61,6, 2H), 8,19 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,97 (t, *J* = 7,3, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,62 (d, *J* = 39,0, 2H), 3,44 (dt, *J* = 15,5, 11,1, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,29 (dd, *J* = 16,2, 9,8, 1H); MS (ESI+) *m/z* 335,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 188

#### ***Trans*-8-metoxi-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 188A****8-Metoxi-5-metil-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans-terc-butilo***

5 El compuesto del título se preparó como un producto secundario de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 187A.

**Ejemplo 188B*****Trans*-8-metoxi-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

10 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 188A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 15 9,53 - 9,23 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,02 - 3,07 (m, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 247,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 189**

20 ***Trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 189A****8-(3-(2-Hidroxietil)fenil)-5-metil-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans-terc-butilo***

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-(2-hidroxietil)fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl) fenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 187A por el Ejemplo 227G.

**Ejemplo 189B*****Trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 189A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 40 9,24 - 9,10 (m, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 3H), 3,62 - 3,52 (m,3H), 3,54 - 3,36 (m, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 190*****Trans*-8-metoxi-2,5-dimetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 188 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,39 - 10,17 (m, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 3,78 (s, 5H), 3,58 - 3,41 (m, 4H), 3,41 - 3,26 (m, 3H), 3,10 (d, *J* = 7,0, 6H), 2,97 (dd, *J* = 8,3, 4,8, 3H), 2,48 - 2,12 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 261,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 191*****Trans*-8-(3-acetilfenil)-2,5-dimetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 187 por el Ejemplo 46. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 60 10,25 (d, *J* = 55,7, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 - 7,85 (m, 4H), 7,65 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,34 (dd, *J* = 18,5, 8,0, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,72 - 3,19 (m, 3H), 3,15 (d, *J* = 6,7, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 349,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 192*****Trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 189 por el Ejemplo 46. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para

proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,30 - 10,08 (m, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,65 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,74 - 3,23 (m, 6H), 3,17 - 3,11 (m, 5H), 3,00 (dd, *J* = 8,9, 4,8, 3H), 2,80 (t, *J* = 6,8, 2H), 2,48 - 2,22 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 193*****Trans*-8-(3-(1-hidroxietil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 238 sustituyendo el Ejemplo 191 por el Ejemplo 237. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,23 (d, *J* = 3,1, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 3,21 - 3,04 (m, 2H), 2,76 (dt, *J* = 18,4, 8,9, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,4, 3H); MS (ESI+) *m/z* 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 194*****Trans*-8-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2,5-dimetil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 186 sustituyendo el Ejemplo 191 por el Ejemplo 185A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 1H), 7,46 (dd, *J* = 11,4, 4,6, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 6H), 2,78 (dt, *J* = 18,4, 8,9, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,47 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 365,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 195*****Trans*-8-(benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

30

**Ejemplo 195A****Trifluorometanosulfonato de *trans*-2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-8-ilo**

35 A una suspensión del Ejemplo 164B (850 mg, 3,66 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió trietilamina (459 mg, 4,54 mmol) seguido de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (1361 mg, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x). Los lavados orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron, y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol (1-10 %) en diclorometano para obtener el compuesto del título.

40

**Ejemplo 195B*****Trans*-8-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-ilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 195A por el Ejemplo 227G. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,37 (d, *J* = 65,5, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,5, 1H), 8,12 (dd, *J* = 15,0, 2,0, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 25,6, 8,1, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 3,87 - 3,31 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 3H), 2,68 - 2,27 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 335,0 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 196**

55

***Trans*-8-isopropil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona****Ejemplo 196A*****Trans*-2-metil-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10*bH*)-ona**

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por ácido 4-fluorofenilborónico.

65

**Ejemplo 196B*****Trans*-8-isopropil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

- 5 Se añadieron el Ejemplo 196A (85 mg, 0,332 mmol) y metanol (10 ml) a Pd al 5 %-C, húmedo (17,00 mg, 0,160 mmol) en una botella de presión de 50 ml y se agitó durante 70 minutos en una atmósfera de hidrógeno (276 kPa) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,28 (d, *J* = 56,0, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 1H), 3,98 (dt, *J* = 10,6, 8,2, 1H), 3,82 - 3,19 (m, 4H), 3,19 - 2,84 (m, 5H), 2,58 (dd, *J* = 17,2, 9,6, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,9, 6H); MS (ESI+) *m/z* 259,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 197*****Trans*-2-metil-8-(2-metilprop-1-enil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75, sustituyendo ácido 2-metilprop-1-enilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,28 (d, *J* = 53,1, 1H), 8,06 (d, *J* = 4,3, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,16 (dd, *J* = 22,0, 7,9, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,00 (dd, *J* = 14,0, 8,2, 1H), 3,66 - 3,23 (m, 4H), 3,21 - 3,02 (m, 2H), 2,93 (dt, *J* = 18,3, 8,9, 3H), 2,60 - 2,22 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 6H); MS (ESI+) *m/z* 271,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 198**

25

***Trans*-3-(2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-8-il)benzaldehído**

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-formil-fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico y el Ejemplo 195A por el Ejemplo 227G. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,12 (m, 2H), 8,35 - 8,22 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,73 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,37 (dd, *J* = 24,7, 8,0, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 3H), 3,44 - 3,31 (m, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 2H), 3,00 (dd, *J* = 7,7, 5,0, 2H), 2,68 - 2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 321,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 199****(3aS,10bS)-8-Cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

- 40 Un matraz de 4 bocas de 12 l se equipó con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y a continuación se cargó con ácido dibenzoil-D-tartárico (189,7 g) y metanol (5,5 kg) en una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió el Ejemplo 53 (126,3 g) en metanol (1,48 kg) en un matraz separado. Se añadió una porción de la solución (13,5 %) del Ejemplo 53 en metanol durante un periodo de 1 hora a la solución de dibenzoil-D-tartrato/metanol. La solución se sembró a continuación (los cristales semilla se preparan como se describe a continuación) con producto (250 mg).
- 45 La solución restante del Ejemplo 53 se añadió durante 7,5 horas. Se empleó un aclarado con metanol (278 ml) para lavar cualquier residuo remanente de material de partida en el matraz Erlenmeyer de 2 l, y la mezcla resultante se bombeó en el recipiente de reacción durante 1 hora. Se dejó que la reacción transcurriera durante 14 horas. La suspensión se filtró, se lavó con *tert*-butil metil éter (0 °C, 2 l) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma del dibenzoil-D-tartrato. El producto exhibió un ee de un 98,2 %, como se juzgó mediante el análisis por HPLC quiral de fase inversa [Procedimiento: elución isocrática: 70 % acuosa (con tampón fosfato 5 mM, pH 6,9): 30 % de acetonitrilo durante 15 minutos. Columna: Chiralpak® AS-RH (4,6 mm x 150 mm). Temperatura 35 °C. La longitud de onda que se usó para los cálculos fue de 210 nm]. La sal se liberó de base mediante la adición de acetato de etilo (1 l) y extracción dos veces con K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso al 15 % (600 ml). A continuación se extrajeron las fases acuosas básicas combinadas con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron dos
- 55 veces a continuación con salmuera al 20 % (500 ml). El compuesto del título se obtuvo por evaporación de la fase orgánica al vacío (47,5 g). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,5, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* = 9,0, 10,5 Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), y 2,18 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 251 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 199****(3aS,10bS)-8-Cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona: Preparación de cristales semilla**

- 65 Las semillas usadas en el experimento que se describe en la patente se obtuvieron de un experimento previo que empleó la aplicación de semillas que se obtuvieron en un experimento previo que empleó la aplicación de semillas, y

así sucesivamente. El mismo experimento se puede realizar sin la siembra, en detrimento de la pureza enantiomérica del producto.

5 Un vial de 4 ml equipado con septo se cargó con ácido dibenzoil-D-tartárico (72 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq.), metanol (0,5 ml) y un agitador magnético. A la sal en agitación se cargó rápidamente con una solución etanólica 0,1 g/ml del Ejemplo 53 (0,5 ml = 50 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq.). La solución se mantuvo en agitación durante una noche. La formación de sólido hizo que la solución no se pudiera agitar, y por lo tanto se añadió metanol (2,0 ml). El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma del dibenzoil-D-tartrato, y la torta y el filtrado se analizaron por un sistema de HPLC tanto quiral como no quiral. El análisis usando el procedimiento quiral que se ha descrito anteriormente reveló que el producto deseado estaba en un ee de un 84 %.

### Ejemplo 200

#### (3aS,10bS)-8-Hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

### 15 Ejemplo 200A

#### (3aS,10bS)-8-(Benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

20 Se cargaron acetato de paladio(II) (1,075 g, 4,79 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (2,76 g, 5,74 mmol), carbonato de cesio (58,5, 179 mmol) y (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona (Ejemplo 199, 30,0 g, 120 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 l de tres bocas equipado con un agitador magnético, un termopar y un condensador de reflujo. El matraz se purgó con argón durante aproximadamente 2 horas. Se combinaron por separado tolueno (240 ml) y alcohol bencílico (248 ml, 2393 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 l que se purgó con argón durante aproximadamente 60 minutos. Esta mezcla se transfirió mediante una cánula al matraz que contenía el sustrato, en una atmósfera de argón. La temperatura se aumento a 95 °C y la solución de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El matraz de reacción y el embudo se aclararon con acetato de etilo. La solución se diluyó con acetato de etilo (1 l) y a continuación se lavó con H<sub>2</sub>O (210 ml). A continuación se lavó la fase orgánica con una solución saturada acuosa de NaCl (220 ml). Las fases acuosas combinadas se basificaron con una solución acuosa 2 M de KOH hasta pH neutro (7) y a continuación se sembraron (los cristales semilla se obtuvieron mediante el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 199) con aproximadamente 20 mg de producto. A continuación la solución se basificó adicionalmente con KOH 2 M a pH = 12. La solución se agitó vigorosamente durante 30 minutos y a continuación se filtró. Los sólidos se secaron en una corriente de aire durante 1,5 horas. A continuación los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente. El material se disolvió en metanol templado y la solución se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido. Al sólido se añadió una mezcla de acetato de etilo y *terc*-butil etil éter (100 ml de cada uno). Después de agitar vigorosamente durante 30 minutos, el producto se recogió por filtración y se lavó con *terc*-butil metil éter (200 ml) que se había enfriado previamente a 0 °C. Los sólidos se colocaron en un horno de vacío, a temperatura ambiente, con una corriente de nitrógeno para secarse durante una noche. Se cosechó el sólido para proporcionar el compuesto del título (18,0 g). Una preparación alternativa del compuesto del título se describe en el Ejemplo 274. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (dd, *J* = 8,9, 5,3, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 6H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,25 - 3,00 (m, 4H), 2,83 (dd, *J* = 10,3, 8,6, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 1H).

### 45 Ejemplo 200B

#### (3aS,10bS)-8-Hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

50 Se colocaron (3aS,10bS)-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona (Ejemplo 200A, 18 g, concentración de un 96,9 %) y catalizador JM UK # 3: 3,54 g (al 10 % en peso en base seca, el catalizador es un 50,9 % de agua) en un reactor agitador de Parr de 1,8 l seguido de 900 ml de metanol. El reactor se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno seguido de una purga con hidrógeno. El reactor se presurizó a 207 kPa de hidrógeno. La reacción pareció completarse en 5 minutos pero se permitió que envejeciera durante una noche. No se observaron materiales de partida después del envejecimiento durante una noche según se observó por análisis mediante HPLC de fase inversa. La solución se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, y a continuación se lavó dos veces con 2-metiltetrahydrofurano (150 ml). La suspensión final se enfrió brevemente en un baño de hielo, y a continuación se cosechó el sólido por filtración para producir después de secado (al vacío, 50 °C) el compuesto del título (12,2 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,86 (t, *J* = 3,8, 1H), 7,23 (t, *J* = 2,9, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,2, 2,7, 1H), 3,18 (ddd, *J* = 13,3, 6,5, 3,1, 3H), 3,13 - 2,98 (m, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,49 (dt, *J* = 3,7, 1,8, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 233,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 201*****Trans*-8-ciclopentenil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo 2-ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico y el Ejemplo 195A por el Ejemplo 227G. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,28 (d, *J* = 51,9, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 12,7, 1,8, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 22,1, 5,0, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (dt, *J* = 10,4, 8,0, 1H), 10 3,82 - 3,45 (m, 2H), 3,43 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 2,83 (m, 7H), 2,66 (dd, *J* = 10,6, 4,3, 2H), 2,59 - 2,21 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 283,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 202*****Trans*-2-metil-8-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico y el Ejemplo 195A por el Ejemplo 227G. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (d, *J* = 58,0, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,78 (d, *J* = 17,8, 1H), 7,67 (dd, *J* = 14,9, 7,7, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 13,7, 2H), 20 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,68 - 3,44 (m, 2H), 3,39 (dd, *J* = 25,4, 8,3, 2H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,33 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 311,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 203*****Trans*-2-metil-8-(5-metilfuran-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo éster de pinacol del ácido 5-metilfuran-2-borónico por ácido 4-fluorofenilborónico. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,34 - 10,08 (m, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,2, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,8, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,2, 1H), 6,25 - 6,17 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 3,02 - 2,93 (m, 6H), 2,40 - 2,31 (m, 3H), 2,2(m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 204*****Trans*-8-ciclohexil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 204A*****Trans*-8-ciclohexenil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 227H sustituyendo 2-ciclohex-enil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico y el Ejemplo 195A por el Ejemplo 227G.

**Ejemplo 204B*****Trans*-8-ciclohexil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 196B sustituyendo el Ejemplo 204A por el Ejemplo 196A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,8, 1,7, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9, 1H), 3,37 (dd, *J* = 14,4, 7,2, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 3H), 3,01 (c, *J* = 7,2, 3H), 55 2,73 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 5H), 1,46 - 1,30 (m, 5H); MS (ESI+) *m/z* 299,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 205*****Trans*-8-ciclopentil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 196B sustituyendo el Ejemplo 201 por el Ejemplo 196A. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,27 (d, *J* = 71,1, 1H), 8,04 (d, *J* = 4,3, 1H), 7,54 (d, *J* = 18,8, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,6, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 3H), 3,19 - 2,81 (m, 5H), 2,56 (d, *J* = 21,0, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,01 65

(dd,  $J = 14,1, 10,8, 2\text{H}$ ), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  285,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 206

##### 5 (3aS,10bS)-8-(3-Fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 3-fluorobencilico por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,01 (d,  $J = 48,2, 1\text{H}$ ), 8,09 (d,  $J = 4,1, 1\text{H}$ ), 7,45 (dd,  $J = 13,9, 8,1, 1\text{H}$ ), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,15 (ddd,  $J = 22,5, 14,1, 5,5, 3\text{H}$ ), 5,18 (s, 2H), 3,95 (dd,  $J = 10,3, 5,6, 1\text{H}$ ), 3,80 - 3,54 (m, 2H), 3,36 - 3,04 (m, 3H), 2,92 (ddd,  $J = 29,9, 12,9, 8,2, 4\text{H}$ ), 2,60 - 2,16 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  341,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 207

##### (3aS,10bS)-8-(2-Fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 2-fluorobencilico por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,22 (d,  $J = 49,8, 1\text{H}$ ), 8,08 (d,  $J = 4,4, 1\text{H}$ ), 7,56 (t,  $J = 7,7, 1\text{H}$ ), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,22 (dddd,  $J = 32,1, 28,8, 21,2, 5,6, 5\text{H}$ ), 5,18 (s, 2H), 3,71 - 3,10 (m, 7H), 3,10 - 2,82 (m, 3H), 2,61 - 2,16 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  341,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 208

##### (3aS,10bS)-S-(3,5-Difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 3,5-difluorobencilico por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,50 - 10,22 (m, 1H), 8,10 (t,  $J = 4,9, 1\text{H}$ ), 7,21 (m, 6H), 5,19 (s, 2H), 3,83 - 3,16 (m, 5H), 3,18 - 2,83 (m, 5H), 2,64 - 2,16 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 209

##### (3aS,10bS)-8-(2,6-Difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo (2,6-difluorofenil)metanol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,17 (d,  $J = 48,7, 1\text{H}$ ), 8,09 (d,  $J = 4,2, 1\text{H}$ ), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,31 (dd,  $J = 16,4, 5,5, 1\text{H}$ ), 7,25 - 7,02 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 3,96 (d,  $J = 4,2, 1\text{H}$ ), 3,74 (dd,  $J = 14,1, 9,1, 1\text{H}$ ), 3,40 - 3,02 (m, 4H), 3,01 - 2,81 (m, 4H), 2,62 - 2,14 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  359,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 210

##### 50 (3aS,10bS)-8-(3,4-Difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 3,4-difluorobencilico por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,22 (d,  $J = 51,0, 1\text{H}$ ), 8,09 (d,  $J = 4,2, 1\text{H}$ ), 7,59 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,70 - 3,41 (m, 4H), 3,40 - 3,15 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,62 - 2,17 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 211

##### 60 (3aS,10bS)-8-(4-Fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 4-fluorobencilico por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,22 (d,  $J = 50,3, 1\text{H}$ ), 8,08 (d,  $J = 4,3, 1\text{H}$ ), 7,50 (dd,

$J = 8,4, 5,7, 2\text{H}$ ), 7,33 - 7,05 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 1H), 3,62 - 2,82 (m, 9H), 2,62 - 2,16 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  341,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 212

5

#### (3a*S*,10b*S*)-8-(2,3-Difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 2,3-difluorobencilico por (*S*)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,16 (d,  $J = 47,8, 1\text{H}$ ), 8,10 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 7,28 (ddd,  $J = 19,8, 13,4, 5,4, 2\text{H}$ ), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 5,22 (d,  $J = 12,6, 2\text{H}$ ), 3,96 (dt,  $J = 12,6, 6,6, 1\text{H}$ ), 3,60 - 3,04 (m, 6H), 2,92 (m, 3H), 2,64 - 2,15 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 213

#### (3a*S*,10b*S*)-2-Metil-8-(2,3,6-trifluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol 2,3,6-trifluorobencilico por (*S*)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,25 (d,  $J = 51,2, 1\text{H}$ ), 8,10 (d,  $J = 4,3, 1\text{H}$ ), 7,61 (cd,  $J = 9,5, 5,1, 1\text{H}$ ), 7,38 - 7,06 (m, 4H), 5,21 (d,  $J = 12,1, 2\text{H}$ ), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,71 - 2,80 (m, 8H), 2,63 - 2,17 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  377,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 214

#### *Trans*-9-bromo-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol

#### Ejemplo 214A

#### *Trans*-9-bromo-1,3,3a,4,5,10b-hexahidro-2*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo que contenía el Ejemplo 94A (0,198 g, 0,684 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) a 80 °C se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,244 g, 1,368 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. A continuación la reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,40 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (t,  $J = 15,9, 1\text{H}$ ), 7,00 - 6,88 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,69 - 3,43 (m, 3), 3,28 - 3,15 (m, 1), 3,05-2,95 (m, 1), 2,08 - 1,9 (m, 2H), 1,9 - 1,55 (m, 1H), 1,43 (d,  $J = 7,9, 9\text{H}$ ).

40

#### Ejemplo 214B

#### *Trans*-9-bromo-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol

A un matraz de fondo redondo que contenía el Ejemplo 214A (0,062 mg, 0,168 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó durante 8 horas, a continuación el disolvente se evaporó y el producto se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,37 (ddd,  $J = 8,5, 2,4, 0,5, 1\text{H}$ ), 7,23 (dd,  $J = 2,4, 0,9, 1\text{H}$ ), 6,96 (d,  $J = 8,5, 1\text{H}$ ), 4,46 (ddd,  $J = 12,4, 3,8, 3,0, 1\text{H}$ ), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,56 (m, 3), 3,43 (d,  $J = 7,1, 1\text{H}$ ), 3,09 (dd,  $J = 11,9, 10,3, 1\text{H}$ ), 2,21 - 2,10 (m, 2), 1,95 (dd,  $J = 8,3, 7,1, 1\text{H}$ ); MS (DCI+)  $m/z$  268,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

#### Ejemplo 215

55

#### *Trans*-9-fenil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol

#### Ejemplo 215A

#### *Trans*-9-fenil-1,3,3a,4,5,10b-hexahidro-2*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A un vial de microondas que contenía el Ejemplo 214A (,08 g, 0,217 mmol) en dimetoxietano (1 ml) se añadió ácido fenilborónico (0,029 g, 0,239 mmol) seguido de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,045 g, 0,109 mmol), acetato de paladio (II) (4,87 mg, 0,022 mmol) y carbonato potásico (0,217 ml, 0,434 mmol). La mezcla se calentó en un microondas CEM Explorer® 48, a 150 °C (máximo de 300 W) durante 25 minutos. Después de este periodo, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

65



silíce eluyendo con hexanos: acetato 3:1 de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,60 (dd, J = 11,9, 7,9, 2H), 7,69 - 7,51 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,7, 1H), 7,32 (t, J = 7,0, 1H), 7,05 (d, J = 8,2, 1H), 4,37 (t, J = 13,2, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,77 - 3,51 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,35 - 2,66 (m, 30H), 3,02 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 1H), 1,42 (s, 12H).

5

**Ejemplo 215B*****Trans*-9-fenil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

10 A un matraz de fondo redondo que contenía el Ejemplo 215A (0,55 mg, 0,150 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó durante 6 horas, a continuación el disolvente se evaporó y el producto se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 12,4, 3,1, 1H), 3,90 (dd, J = 11,0, 6,9, 1H), 3,87 - 3,70 (m, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,87 (m, 1H); MS (DCI+) *m/z* 266,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 216*****Trans*-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

20

A un vial lleno con argón se añadieron el Ejemplo 53 (0,125 g, 0,5 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (0,019 g, 0,040 mmol), carbonato de cesio (0,060 ml, 0,750 mmol), alcohol bencilico (1,035 ml, 10,00 mmol) y tolueno (0,1 ml) y se burbujeó argón a través de la suspensión. Se añadió acetato de paladio (II) (4,49 mg, 0,020 mmol), el vial se tapó, y la mezcla se calentó con agitación a 90 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el material en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,98 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,22 - 5,11 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,80 - 3,42 (m, 2H), 3,26 - 2,79 (m, 8H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 217*****Trans*-8-(3-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 216 sustituyendo alcohol 3-fluorobencilico por alcohol bencilico. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,09 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 7,20 - 7,01 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,39 - 2,82 (m, 9H). MS (ESI+) *m/z* 341,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 218**

40

***Trans*-2-bencil-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75 sustituyendo el Ejemplo 45 por el Ejemplo 53. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,36 - 7,21 (m, 8H), 3,81 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 13,5, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 3H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 9,0 Hz, 1H), y 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 387 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 219*****Trans*-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona****Ejemplo 219A****8-(4-Fluorofenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans-terc*-butilo**

55

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 94A sustituyendo el Ejemplo 218 por el Ejemplo 93.

**Ejemplo 219B****Clorhidrato de *trans*-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*e*]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10*bH*)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 219A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

65

9,42 (s ancho, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 8,18 (dd, J = 3,5, 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 Hz), 7,31 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), y 2,28 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  297 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 220**

**(3aR,10bS)-8-(4-Fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 220A**

10 **8-(4-Fluorofenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de (3aS,10bS)-terc-butilo**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 44 sustituyendo el Ejemplo 219A por el Ejemplo 1 (tiempo de retención de 6,5 minutos).

**Ejemplo 220B**

20 **Clorhidrato de (3aR,10bS)-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 220A por el Ejemplo 46A. Los datos de RMN y MS son idénticos a los del Ejemplo 219.

25 **Ejemplo 221**

**(3aS,10bR)-8-(4-Fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 221A**

30 **8-(4-Fluorofenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de (3aR,10bR)-terc-butilo**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 44 sustituyendo el Ejemplo 219A por el Ejemplo 1 (tiempo de retención de 11,9 minutos).

**Ejemplo 221B**

40 **Clorhidrato de (3aS,10bR)-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 221A por el Ejemplo 46A. Los datos de RMN y MS son idénticos a los del Ejemplo 219B.

45 **Ejemplo 222**

**Trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,10b-hexahidrobenczo[b]pirrolo[3,4-d]azepin-5(6H)-ona**

**Ejemplo 222A**

50 **(E)-4-(2-Nitrofenil)but-3-enoato de metilo**

Una mezcla de 2-(2-nitrofenil)acetaldehído (760 mg, 4,6 mmol) y metoxilcarbonilmetilentrifenilfosforano (1,5 g, 4,6 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 110 °C durante 3 horas. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (2:1) para proporcionar el compuesto del título junto con (E)-4-(2-nitrofenil)but-2-enoato de metilo.

**Ejemplo 222B**

60 **2-(Trans-1-bencil-4-(2-nitrofenil)pirrolidin-3-il)acetato de metilo**

Al Ejemplo 222A (460 mg, 2,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 µl) seguido de la adición de N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (700 mg, 3,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se añadió más N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (700 mg, 3,0 mmol) en lotes. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,83 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), y 2,45 (m, 1H).

#### Ejemplo 222C

5

#### *Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,10b-hexahidrobenzo[*b*]pirrolo[3,4-*d*]azepin-5(6*H*)-ona

Al Ejemplo 222B (470 mg, 1,3 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una suspensión en agua de níquel Raney® 2800 (470 mg, 8,0 mmol) en una botella de presión. La mezcla se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El producto en bruto en metanol (20 ml) se trató con 5 ml de metóxido sódico al 25 % en metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,0 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 Hz), 6,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,85 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 5,5, 17,5 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 11, 17,5 Hz, 1H), 2,47 (dd, *J* = 6,5, 9,0 Hz, 1H), y 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 293 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 223

#### *Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,10b-hexahidrobenzo[*d*]pirrolo[3,4-*b*]azepin-5(6*H*)-ona

#### Ejemplo 223A

25

#### 3-(2-(2-Etoxi-2-oxoetil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo

A una mezcla de 2-(2-bromofenil)acetato de etilo (0,97 g, 4 mmol), acrilato de *t*-butilo (0,51 g, 4 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (91 mg, 0,1 mmol), y dicitclohexilmetilamina (0,98 g, 5 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió tri-*terc*-butilfosfina (0,2 ml, 1 N en tolueno, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 30 minutos en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (10:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,79 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,40 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,06 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), y 1,17 (t, *J* = 2 Hz, 3H).

#### Ejemplo 223B

#### 1-Bencil-4-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil)pirrolidina-3-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo

40

Al Ejemplo 223A (1,3 g, 4,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 μl) seguido de la adición de *N*-bencil-1-metoxi-*N*-(trimetilsilil)metil)metanamina (1,0 g, 4,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,03 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), y 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

#### Ejemplo 223C

50

#### 2-(2-(*Trans*-1-bencil-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-3-il)fenil)acetato de etilo

Al Ejemplo 223B (1,2 g, 2,83 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió HCl (3 ml, 4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró para proporcionar el ácido carboxílico intermedio (1 g, 96 %). A este ácido carboxílico (1 g, 2,5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió trietilamina (1 ml, 7,2 mmol) y difenilfosforil azida (0,69 g, 2,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. A este material en bruto se añadió tolueno (3 ml), y la mezcla se calentó a 115 °C durante 30 minutos seguido de la adición de *t*-butanol (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos seguido de la adición de acetato de etilo y NaOH<sub>(ac)</sub> 1 N. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,99 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (m, 1H).

60

**Ejemplo 223D*****Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,10b-hexahidrobenzo[d]pirrolo[3,4-b]azepin-5(6*H*)-ona**

5 Al Ejemplo 223C (240 mg, 0,55 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl (1,5 ml, 4 N en dioxano). La mezcla se agitó durante 6 horas y se concentró. El material en bruto se disolvió en metanol (2 ml) seguido de metóxido sódico al 25 % en metanol (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 15,5 Hz, 1 Hz), 4,04 (m, 1H), 3,83 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,88 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 9,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 293 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 224*****Trans*-8-fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10b*H*)-ona****Ejemplo 224A****8-Fluoro-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

Al Ejemplo 57 (4,0 g, 12,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,3 g, 15 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró, y se trituró en hexanos. Se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 224B****8-Fluoro-5-metil-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

A una suspensión del Ejemplo 224A (3,8 g, 11,9 mmol) y yodometano (2,1 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió NaH (0,6 g, 60 %, 15 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas y a continuación se añadió agua. Se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,33 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), y 1,43 (s, 9H).

**Ejemplo 224C****Clorhidrato de *trans*-8-fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10b*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 224B por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,43 (s ancho, 1H), 9,28 (s ancho, 1H), 7,34 (m, 3H), 3,62 (m, 1 Hz), 3,47 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), y 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 235 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 225****(3a*R*,10b*S*)-8-Fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10b*H*)-ona****Ejemplo 225A****8-Fluoro-5-metil-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3*H*)-carboxilato de (3a*S*,10b*S*)-*terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó usando la metodología de cromatografía quiral que se ha perfilado en el Ejemplo 44 sustituyendo el Ejemplo 224B por el Ejemplo 1 (tiempo de retención de 6,0 minutos).

**Ejemplo 225B****Clorhidrato de (3a*R*,10b*S*)-8-fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10b*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 225A por el Ejemplo 46A. Los datos de RMN y MS son idénticos a los del Ejemplo 224.

**Ejemplo 226****(3a*S*,10b*R*)-8-Fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**5 **Ejemplo 226A****8-Fluoro-5-metil-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepina-2(3*H*)-carboxilato (3a*R*,10b*R*)-*terc*-butilo** de

10 El compuesto del título se preparó usando la metodología de cromatografía quiral que se ha perfilado en el Ejemplo 44 sustituyendo el Ejemplo 224B por el Ejemplo 1 (tiempo de retención de 6,5 minutos).

**Ejemplo 226B**15 **Clorhidrato de (3a*S*,10b*R*)-8-fluoro-5-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 226A por el Ejemplo 46A. Los datos de RMN y MS son idénticos a los del Ejemplo 224.

20

**Ejemplo 227*****Trans*-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**25 **Ejemplo 227A****5-Acetoxi-2-bromobenzoato de metilo**30 A 2-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (20 g, 87 mmol) en piridina (100 ml) se añadió anhídrido acético (10,2 g, 100 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró, y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac.)</sub> saturado para proporcionar el compuesto del título en bruto. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), y 2,28 (s, 3H).35 **Ejemplo 227B****(*E*)-5-Acetoxi-2-(2-cianovinil)benzoato de metilo**40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 223A sustituyendo el Ejemplo 227A por 2-(2-bromofenil)acetato de etilo y acrilonitrilo por acrilato de *t*-butilo.**Ejemplo 227C****5-Acetoxi-2-(*trans*-1-bencil-4-cianopirrolidin-3-il)benzoato de metilo**

45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 223B sustituyendo el Ejemplo 227B por el Ejemplo 223A. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 4,29 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 9,3, 6,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 9,5, 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H).

50

**Ejemplo 227D*****Trans*-2-bencil-8-hidroxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 227C por el Ejemplo 1B.

**Ejemplo 227E**60 ***Trans*-8-hidroxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 2 sustituyendo el Ejemplo 227D por el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,44 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 4,9, 4,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,7, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,85 (dt, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), y 1,95 (m, 1H).

65

**Ejemplo 227F****8-Hidroxi-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-terc-butilo**

5 A una suspensión del Ejemplo 227E (1,1 g, 5,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,1 g, 5,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió agua. Se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,54 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 6,9, 9,6 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 7,5, 9,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), y 1,42 (s, 9H).

10

**Ejemplo 227G****6-Oxo-8-(trifluorometilsulfonilo)-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-terc-butilo**

15

A una suspensión del Ejemplo 227F (0,77 g, 2,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió trietilamina (0,3 g, 3,0 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0,9 g, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró, y se trató con agua. Se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,28 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,6, 6,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 21,3, 10,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 10,0, 7,4 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), y 1,43 (s, 9H).

20

**Ejemplo 227H****8-(3-(Metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-terc-butilo**

25

A una suspensión del Ejemplo 227G (90 mg, 0,2 mmol) y ácido *meta*-metilsulfonilfenilborónico (40 mg, 0,2 mmol) en dimetoxietano (0,3 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3(ac)</sub> 3 N (0,2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora y se diluyó con agua después de lo que se enfrió a temperatura ambiente. Se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,45 (s, 4H), y 1,44 (s, 5H).

30

35

**Ejemplo 227I****Clorhidrato de *trans*-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 227H por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,39 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 2,0, 8,4 Hz, 2 Hz), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), y 2,32 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 357 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 228****(3a*S*,10b*S*)-2-Metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 228A**

50

***Trans*-2-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 227 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 10,4, 10,8 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), y 2,22 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 371 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 228B**

60

**(3a*S*,10b*S*)-2-Metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología de cromatografía quiral que se ha perfilado en el Ejemplo 44 sustituyendo el Ejemplo 228A por el Ejemplo 1. Los datos de RMN y MS son los mismos que los del

Ejemplo 228A (tiempo de retención de 13,3 minutos).

#### Ejemplo 229

#### 5 (3a*R*,10b*R*)-2-Metil-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la metodología de cromatografía quiral que se ha perfilado en el Ejemplo 44 sustituyendo el Ejemplo 228A por el Ejemplo 1. Los datos de RMN y MS son los mismos que los del Ejemplo 228A (tiempo de retención de 18,3 minutos).

10

#### Ejemplo 230

#### *N,N*-Dimetil-3-(*trans*-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-8-il)benzamida

#### 15 Ejemplo 230A

#### 8-(3-(Dimetilcarbamoil)fenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans-terc*-butilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-(dimetilcarbamoil)fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

#### Ejemplo 230B

#### 25 Clorhidrato de *N,N*-dimetil-3-(*trans*-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-8-il)benzamida

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 230A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), y 2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 350 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 231

#### *Trans*-8-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona

#### Ejemplo 231A

40

#### 8-(2-(Metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 2-(metilsulfonyl)fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

45

#### Ejemplo 231B

#### Clorhidrato de *trans* -8-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona

50

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 231A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,40 (s ancho, 1H), 9,34 (s ancho, 1H), 8,18 (dd, *J* = 6,2, 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), y 2,33 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 357 [M+H]<sup>+</sup>.

55

#### Ejemplo 232

#### 60 *Trans*-2-metil-8-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10b*H*)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 231 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,68 (p, *J* = 9,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), y 2,30 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 371

65

[M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 233**

5 **(3aR,10bS)-9-Cloro-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol**

**Ejemplo 233A**

10 **(3aR,10bS)-9-Cloro-1,3,3a,4,5,10b-hexahidro-2H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de cloración que se ha perfilado en el Ejemplo 95 sustituyendo el Ejemplo 270A por el Ejemplo 94A.

**Ejemplo 233B**

15 **Clorhidrato de (3aR,10bS)-9-cloro-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 233A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,40 (s, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,40 (dt, *J* = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), y 1,82 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 224, 226 (3: 1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 234**

25 **(3aR,10bS)-9-Cloro-2-metil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 233 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 9,1, 6,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), y 1,88 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 238, 240 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 235**

35 **(3aR,10bS)-2-Metil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-[1]benzoxepino[4,5-c]pirrol**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 270 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,31 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,40 (dt, *J* = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 4H), 2,90 (m, 3H), 2,31 - 2,03 (m, 2H), y 1,87 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 204 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 236**

45 **Clorhidrato de *trans*-8-(3-acetilfenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 236 A**

50 **8-(3-Acetilfenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans-terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-acetil fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

**Ejemplo 236B**

55 **Clorhidrato de *trans*-8-(3-acetilfenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 236A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,29 (s, 2H), 8,21 (m, 2H), 7,98 (m, 3H), 7,89 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,47 (m, 1), 3,29 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,98 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), y 2,30 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 321 [M+H]<sup>+</sup>.

65



**Ejemplo 237*****Trans*-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 236 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,92 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), y 2,23 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 335 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 238*****Trans*-8-(3-(1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

15 Al Ejemplo 237 (31 mg, 0,093 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (3,5 mg, 0,093 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se inactivó con HCl<sub>(ac.)</sub> 1 N. Se añadió NaOH<sub>(ac.)</sub> 1 N para ajustar el valor de pH a 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el producto en bruto se trituró en hexanos y acetato de etilo (1:1). Se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), y 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 336 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 239**

25

**3-(*Trans*-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzoniitrilo****Ejemplo 239A**

30 **8-(3-Cianofenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-ciano-fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico.

35

**Ejemplo 239B****Clorhidrato de 3-(*trans*-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzoniitrilo**

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 239A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,21 (s, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dt, *J* = 5,4, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dt, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,66 (dd, *J* = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 7,6, 10,8 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,97 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), y 2,29 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 304 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 240****3-(*Trans*-2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzoniitrilo**

50

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 239 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,08 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 10,3, 8,9 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), y 2,21 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 318 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 241*****Trans*-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

60

**Ejemplo 241A****8-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H

sustituyendo ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

#### Ejemplo 241B

#### 5 Clorhidrato de *trans*-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 241A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 10 9,27 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,60 (dd, *J* = 6,4, 10,4 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 7,2, 10,4 Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,43 (m, 2H) y 2,22 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 285 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 242

#### *Trans*-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 241 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 20 7,98 (m, 1H), 7,87 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,21 (c, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,89 (dd, *J* = 1,0, 9,0 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), y 2,16 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 299 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 243

#### *Trans*-8-(4-fluorofenoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona

Una mezcla del Ejemplo 53 (125 mg, 0,5 mmol), 4-fluorofenol (168 mg, 1,5 mmol), di-*terc*-butil(2',4',6'-triiisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina (24 mg, 0,05 mmol), carbonato de cesio (228 mg, 0,7 mmol), y diacetoxipaladio  
 30 (5,6 mg, 0,025 mmol) en tolueno (0,5 ml) se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> y se calentó a 110 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 35 8,02 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,19 (td, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 10,3, 8,8 Hz, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), y 2,18 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 327 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 244

#### *Trans*-8-isobutil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 196B sustituyendo el Ejemplo 197 por el Ejemplo 196A. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para  
 40 proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm  
 45 10,42 - 10,15 (m, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 4,04 - 3,92 (s, 1H), 3,60 (d, *J* = 1,1, 1H), 3,60 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 3,08 - 2,85 (m, 3H), 2,65 - 2,21 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 6H); MS (ESI+) *m/z* 273,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 245

#### 50 *Trans*-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

#### Ejemplo 245A

#### 55 8-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans-terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isoxazol por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

#### 60 Ejemplo 245B

#### *Trans*-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona

A 55 mg (0,138 mmol) del Ejemplo 245A se añadió 1 ml de diclorometano y 0,3 ml de ácido trifluoroacético. La  
 65 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido

trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,06 (d, J = 56,1, 2H), 8,18 (dd, J = 6,4, 4,0, 1H), 7,61 (d, J = 1,9, 1H), 7,54 (dd, J = 7,9, 1,9, 1H), 7,37 (d, J = 7,9, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,19 (cdd, J = 10,8, 9,5, 5,3, 2H), 2,99 (dt, J = 17,5, 9,7, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (ddd, J = 19,9, 12,5, 7,4, 1H), 2,23 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 246**

***Trans*-8-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

10 **Ejemplo 246A**

***Trans*-8-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo 4,4-dimetilciclohexanol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 227F por el Ejemplo 117B.

**Ejemplo 246B**20 ***Trans*-8-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 246A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,23 (s, 2H), 8,08 (dd, J = 6,4, 3,9, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 31,4, 11,7, 3H), 3,21 - 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, J = 6,0, 1H), 2,20 (dd, J = 16,3, 9,8, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,44 (d, J = 12,0, 2H), 1,28 (t, J = 11,4, 2H), 0,93 (d, J = 4,3, 6H); MS (ESI+) *m/z* 329,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 247**30 ***Trans*-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona****Ejemplo 247A**35 **6-Oxo-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-c]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona por ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico.

40

**Ejemplo 247B**45 **Clorhidrato de *trans*-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

45

El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 247A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,38 (s, 2H), 8,20 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,99 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), y 2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 333 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 248**55 **(3aS,10bS)-8-(3-((S)-1-Hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

55

**Ejemplo 248A**60 **Trifluorometanosulfonato de (3aS,10bS)-2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-8-ilo**

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 195A sustituyendo (3aS,10bS)-8-hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona (Ejemplo 200) por el Ejemplo 164B.

65

**Ejemplo 248B****(S)-1-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol**

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (146 mg, 0,199 mmol), acetato potásico (1464 mg, 14,92 mmol), (S)-1-(3-bromofenil)etanol (1000 mg, 4,97 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1642 mg, 6,47 mmol) y 10 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 20-40 % de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título.

**Ejemplo 248C**

- 15 **(3aS,10bS)-8-(3-((S)-1-Hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo el Ejemplo 248B por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 248A por el Ejemplo 227G. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,14 (t, J = 4,5, 1H), 7,98 (d, J = 1,7, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,7, 1H), 7,42 (t, J = 7,6, 1H), 7,35 (d, J = 7,6, 1H), 7,29 (d, J = 8,0, 1H), 5,24 (d, J = 4,1, 1H), 4,88 - 4,74 (m, 1H), 3,50 (d, J = 52,2, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,4, 3H); MS (ESI+) m/z 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 249**

- 25 **(3aS,10bS)-8-(3-((R)-1-Hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 249A**

- 30 **(R)-1-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 248B sustituyendo (R)-1-(3-bromofenil)etanol por (S)-1-(3-bromofenil)etanol

**Ejemplo 249B**

- (3aS,10bS)-8-(3-((R)-1-Hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo el Ejemplo 249A por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 248A por el Ejemplo 227G. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,08 (dd, J = 8,1, 4,5, 1H), 8,05 (d, J = 2,0, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 2,1, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 6,3, 1,4, 1H), 7,42 (t, J = 7,6, 1H), 7,34 (d, J = 7,6, 1H), 7,27 (d, J = 8,0, 1H), 5,26 (t, J = 14,0, 1H), 4,80 (d, J = 4,2, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 5H), 2,91 (t, J = 8,9, 1H), 2,80 (t, J = 9,3, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,4, 3H); MS (ESI+) m/z 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 250**

- Trans-8-(3-(etilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 250A**

- Trans-8-(3-(etiltilio)fenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-(etiltilio)fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

**Ejemplo 250B**

- 60 **8-(3-(etilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans-terc*-butilo**

Al Ejemplo 250A en bruto (220 mg, 0,5 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió ácido *m*-cloroperóxibenzoico (77 %, 270 mg, 1,2 mmol) y se observó reacción exotérmica. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH<sub>ac</sub> 1 N. El producto bruto se trituró en hexanos y acetato de etilo (1:1) y se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 250C****Clorhidrato de *trans*-8-(3-(etilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 250B por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,23 (s, 1H), 9,19 (w, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 371 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 251*****Trans*-2-metil-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 247 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,14 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), y 2,27 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 252**

25 ***Trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

**Ejemplo 252A**

30 **8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepina-2(3H)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 3-(2-hidroxietil)fenilborónico por ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico.

35 **Ejemplo 252B**

**Clorhidrato de *trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 252A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,36 (s, 1H), 9,29 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), y 2,29 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 253**

***Trans*-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 252 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,8, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 4,65 (t, *J* = 4,8, 1H), 3,64 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (dd, *J* = 8,4, 10,4 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), y 2,20 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 337 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 254**

***Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[*b*]pirrolo[3,4-*d*]azepina**

60 Al Ejemplo 222 en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (0,2 ml, 1 M en tolueno, 0,2 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó secuencialmente con acetato de etilo, metanol, y NaHCO<sub>3(ac.)</sub> saturado. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol y acetato de etilo (1:10) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (dt, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 65 5,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 1H),

2,84 (dd,  $J = 10,2, 8,6$  Hz, 1H), 2,71 (t,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), y 1,50 (m, 1H). MS (ESI+)  $m/z$  279  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 255

5

#### ***Trans*-8-(3-(etilsulfonil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 250 por el Ejemplo 46. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8,18 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,77 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,40 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), y 1,13 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  385  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 256

15

#### ***Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(12*bH*)-ona**

#### Ejemplo 256A

20

#### **3-(Trifluorometilsulfonilo)-2-naftoato de metilo**

A 3-hidroxi-2-naftoato de metilo (0,40 g, 2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se añadieron trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0,74 g, 2,1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (10:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,80 (s, 1H), 8,26 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,72 (dt,  $J = 1,5, 6,9$  Hz, 1H), 7,75 (dt,  $J = 1,2, 6,9$  Hz, 1H), y 3,94 (s, 3H).

#### Ejemplo 256B

#### **(*E*)-3-(2-Cianovinil)-2-naftoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 97B sustituyendo 3-(trifluorometilsulfonilo)-2-naftoato de metilo por el Ejemplo 97A (*trans:cis* 3:1). Isómero *trans*: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 6,42 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), y 3,93 (s, 3H).

35

#### Ejemplo 256C

#### **3-(*Trans*-1-bencil-4-cianopirrolidin-3-il)-2-naftoato de metilo**

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 223B sustituyendo el Ejemplo 256B por el Ejemplo 223A. Isómero *trans*: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,44 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,67 (ddd,  $J = 8,2, 6,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,59 (ddd,  $J = 8,1, 6,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), y 2,96 (m, 1H).

45

#### Ejemplo 256D

#### ***Trans*-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(12*bH*)-ona**

50

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 256C por el Ejemplo 1B. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,35 (s, 1H), 8,06 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (ddd,  $J = 8,2, 6,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,51 (ddd,  $J = 8,1, 6,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,26 (dt,  $J = 7,0, 1,5$  Hz, 1H), 3,85 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 3,77 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (dt,  $J = 14,2, 5,2$  Hz, 1H), 2,78 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 2,67 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), y 2,21 (m, 1H). MS (ESI+)  $m/z$  343  $[M+H]^+$ .

55

#### Ejemplo 257

#### ***Trans*-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(12*bH*)-ona**

60

Se añadió trifluoroetanol (4 ml) al Ejemplo 256 (411 mg, 1,2 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20 %-C (húmedo, 40 mg, 0,029 mmol) en una botella de presión de 20 ml. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 414 kPa a 50 °C durante 19 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título y el Ejemplo 258. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,25 (s,

65

1H), 8,09 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,77 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,06 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  253 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 258

##### **Trans-1,2,3,3a,4,5,8,9,10,11-decahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona**

10 Se añadió trifluoroetanol (4 ml) al Ejemplo 256 (411 mg, 1,2 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %-C (húmedo, 40 mg, 0,029 mmol) en una botella de presión de 20 ml. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 414 kPa a 50 °C durante 19 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana de polipropileno y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título y el Ejemplo 257. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,86 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,71 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), y 1,73 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  257 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Ejemplo 259

##### **(3aR,10bS)-9-Metoxi-2,3,3a,4,5,10b-hexahidrobenczo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol-6(1H)-ona**

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 94 sustituyendo el Ejemplo 261 por el Ejemplo 93. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,97 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), y 1,76 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  232 [M+H]<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 260

##### **2,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-1H-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-b]piridina**

#### 30 Ejemplo 260A

##### **(E)-2-Cloro-3-(2-nitrovinil)piridina**

35 A 2-cloronicotinaldehído (2,8 g, 19,8 mmol) en nitrometano (6,1 g) se añadió clorhidrato de etilamina (100 mg, 1,2 mmol) y NaOH (25 mg) en etanol (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se trató con trietilamina (2,8 g, 28 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (20 mg) y anhídrido acético (2,0 g, 20 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió NaHCO<sub>3(ac.)</sub> concentrado saturado, y se recogieron los precipitados para proporcionar el compuesto del título.

#### 40 Ejemplo 260B

##### **2-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etil)-3-(2-cloropiridin-3-il)-4-nitrobutanal**

45 Al Ejemplo 260A (1,66 g, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron 4-(terc-butildimetilsililoxi)butanal (1,82 g, 9,0 mmol) y piperidina (0,34 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas, y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título.

#### 50 Ejemplo 260C

##### **3-(1-Bencil-4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)pirrolidin-3-il)-2-cloropiridina**

55 Al Ejemplo 260B en metanol (25 ml) se añadieron agua (1 ml) y ácido acético (1 ml) y Zn en polvo (5 x 330 mg, 25 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 3 horas seguido de la adición de NaBH<sub>3</sub>CN (180 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de bencilaldehído (1,1 g) y NaBH<sub>3</sub>CN (180 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y NaOH<sub>(ac.)</sub> 1 N. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título.

#### 60 Ejemplo 260D

##### **2-(1-Bencil-4-(2-cloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il)etanol**

65 Al Ejemplo 260C (1,8 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,1 g, 4,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. Las fracciones

del isómero *trans* puro se combinaron para preparar el Ejemplo 262A.

#### Ejemplo 260E

##### 5 **2-Bencil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-b]piridina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 262B sustituyendo el Ejemplo 260D por el Ejemplo 262A.

#### 10 **Ejemplo 260F**

##### **2,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-1H-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-b]piridina**

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de bis-clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se perfila en el Ejemplo 264 sustituyendo el Ejemplo 260E por el Ejemplo 262. Mezcla de isómeros *trans/cis* 2:1. Isómero *trans*: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,55 (s, 2H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 3,87 (ddd, *J* = 2,4, 10,4, 12,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), y 1,85 (m, 1H). Isómero *cis*: 9,75 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,6, 5,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,0, 6,4 Hz, 1H), 4,35 (dt, *J* = 11,6, 4,4 Hz, 1H), otros picos quedaron enmascarados bajo los picos del isómero *trans*. MS (ESI+) *m/z* 191 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 261

##### **Trans-2-bencil-9-metoxi-2,3,3a,4,5,10b-hexahidrobenczo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol-6(1H)-ona**

25

#### Ejemplo 261A

##### **(E)-3-(3-Metoxifenil)acrilato de metilo**

30 Una mezcla de ácido (E)-3-(3-metoxifenil)acrilico (3,56 g, 20 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,1 g, 22 mmol), y yodometano (4,0 g, 28 mmol) en acetona (20 ml) se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en bruto.

#### Ejemplo 261B

35

##### **Trans-1-bencil-4-(3-metoxifenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 223B sustituyendo el Ejemplo 261A por el Ejemplo 223A. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,77 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,09 (dt, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,82 (dd, *J* = 9,1, 6,4 Hz, 1H), y 2,55 (dd, *J* = 8,9, 6,9 Hz, 1H).

#### Ejemplo 261C

45

##### **Trans-1-bencil-4-(3-metoxifenil)pirrolidina-3-carbaldehído**

50 Al Ejemplo 261B (5,7 g, 17,5 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (puro, 2,5 g, 17,5 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 40 minutos y se inactivó secuencialmente con metanol y NaHCO<sub>3(ac.)</sub> saturado. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,78 (ddd, *J* = 8,3, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,45 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H).

#### Ejemplo 261D

60

##### **3-(Trans-1-bencil-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo**

65 Una mezcla del Ejemplo 261C (1,86 g, 6,3 mmol) y *t*-butoxilcarbonilmetilentrifenilfosforano (2,37 g, 6,3 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 110 °C durante 1 hora. Los compuestos volátiles se retiraron y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,32 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 5,69 - 5,61 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).



**Ejemplo 261E****3-(*Trans*-1-bencil-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)propanoato de *terc*-butilo**

5 Al Ejemplo 261D (1,85 g, 4,70 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió níquel Raney® 2800 (suspensión en agua, 1,85 g, 31,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno (276 kPa) y se filtró a través de una membrana de nailon para proporcionar el compuesto del título en bruto. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), y 1,28 (s, 9H).

**Ejemplo 261F*****Trans*-2-bencil-9-metoxi-2,3,3a,4,5,10b-hexahidrobenczo[3,4]ciclohepta[1,2-*c*]pirrol-6(1*H*)-ona**

15 Al Ejemplo 261E en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró. Se añadió ácido polifosfórico (50 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH<sub>(ac.)</sub> 1 N hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaOH<sub>(ac.)</sub> 1 N, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 4,4, 9,2 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 322 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 262*****Trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-*b*]piridina****Ejemplo 262A****2-(*Trans*-1-bencil-4-(2-cloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il)etanol**

30 Al Ejemplo 260C (1,8 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,1 g, 4,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 262B*****Trans*-2-bencil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-*b*]piridina**

40 Al Ejemplo 262A (680 mg, 2,1 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió *terc*-butóxido potásico (350 mg, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 30 minutos y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 4,41 (dt, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 2,4, 9,6, 12,4 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 9,3, 7,7 Hz, 1H), 1,99 (m, 2H), y 1,81 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 281 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 263*****Trans*-9-metoxi-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[3,4]ciclohepta[1,2-*c*]pirrol****Ejemplo 263A****(*Trans*)-9-metoxi-3,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[3,4]ciclohepta[1,2-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

55 Al Ejemplo 261 (300 mg, 0,93 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %-C (húmedo, 60 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó durante 36 horas en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y el producto en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (300 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título y el Ejemplo 266A.

**Ejemplo 263B*****Trans*-9-metoxi-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol**

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 263A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,27 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), y 1,20 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 218 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 264*****Trans*-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-*b*]piridina**

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 94 sustituyendo el Ejemplo 262 por el Ejemplo 93. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,55 (s, 2H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 3,87 (ddd, *J* = 2,4, 10,4, 12,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), y 1,85 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 191 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 265*****Trans*-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona****Ejemplo 265A****6-Oxo-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo**

30 Al Ejemplo 241A (160 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) se añadió Pd al 5 %-C (húmedo, 32,0 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 265B**

35

**Clorhidrato de *trans*-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[*c*]pirrolo[3,4-*e*]azepin-6(10*bH*)-ona**

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 265A por el Ejemplo 46A. (78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,31 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), y 1,65 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 287 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 266*****Trans*-9-metoxi-1,2,3,3a,4,10b-hexahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-*c*]pirrol****Ejemplo 266A**

50

**(*Trans*)-6-hidroxi-9-metoxi-3,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

55 Al Ejemplo 261 (300 mg, 0,93 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %-C (húmedo, 60 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó durante 36 horas en una atmósfera de hidrógeno a 207 kPa a 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y el producto en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (300 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título y el Ejemplo 263A.

60

**Ejemplo 266B*****Trans*-9-metoxi-1,2,3,3a,4,10h-hexahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-*c*]pirrol**

65 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 266A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

9,62 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,18 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,82 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 5,68 (ddd,  $J = 12,5, 5,2, 3,1$  Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,60 (dt,  $J = 18,6, 4,6$  Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), y 2,31 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  216 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 267

##### **Trans-2-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 265 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,93 (t,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 7,9, 2,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,94 (dd,  $J = 10,8, 3,6$  Hz, 2H), 3,43 (td,  $J = 11,5, 2,3$  Hz, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,87 (dd,  $J = 10,4, 8,9$  Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), y 1,64 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  301 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 268

##### **Trans-2-metil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1H-pirrolo[3',4':4,5]oxepino[2,3-b]piridina**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 264 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,04 (dd,  $J = 4,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,08 (dd,  $J = 7,5, 4,8$  Hz, 1H), 4,41 (dt,  $J = 12,4, 4,1$  Hz, 1H), 3,73 (ddd,  $J = 12,4, 9,8, 2,6$  Hz, 1H), 3,18 (td,  $J = 10,1, 6,7$  Hz, 1H), 3,07 (dd,  $J = 8,7, 6,6$  Hz, 1H), 2,77 (dd,  $J = 9,8, 8,9$  Hz, 1H), 2,69 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,61 (dd,  $J = 9,1, 7,4$  Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), y 1,83 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  205 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 269

##### **Cis-2-metil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol**

30 A diisopropilamina (808 mg, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió *n*-butillitio (4,0 ml, 2,0 N en hexanos, 8,0 mmol) a -78 °C seguido de la adición de nitrometano (300 mg, 4,0 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió (*Z*)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anuleno (288 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,14 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 3,55 (dd,  $J = 17,4, 10,0$  Hz, 1H), 3,21 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,97 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 2,75 (td,  $J = 12,7, 6,9$  Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,38 (dt,  $J = 11,1, 5,6$  Hz, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,33 (dd,  $J = 13,7, 6,4$  Hz, 1H), y 0,87 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  202 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 270

##### **(3a*R*,10b*S*)-2,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

#### Ejemplo 270A

#### 45 **(3a*R*,10b*S*)-1,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-2*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo**

50 Se resolvió el Ejemplo 94A usando una columna (*R,R*) trifuncional Kromasil (Whelk-O 10 μm, 2,54 mm de DI x 25 cm) eluyendo con hexanos e isopropilamina (95/5) a un caudal de 30 ml/minuto usando un detector UV (220 nm) para proporcionar el compuesto del título (tiempo de retención de 4,6 minutos).

#### Ejemplo 270B

##### **Clorhidrato de (3a*R*,10b*S*)-2,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 270A por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,36 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (dd,  $J = 7,6, 1,1$  Hz, 1H), 7,01 (dd,  $J = 7,9, 1,1$  Hz, 1H), 4,40 (dt,  $J = 12,3, 3,5$  Hz, 1H), 3,71 (dd,  $J = 11,0, 7,0$  Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,5 (t,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), y 1,82 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  190 [M+H]<sup>+</sup>.

60

#### Ejemplo 271

##### **(3a*S*,10b*R*)-2,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

65

**Ejemplo 271A****(3a*S*,10b*R*)-1,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-2*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo**

- 5 Se resolvió el Ejemplo 94A usando una columna (*R,R*) trifuncional Kromasil (Wheik-O 10 µm, 2,54 mm de DI x 25 cm) eluyendo con hexanos e isopropilamina (95/5) a un caudal de 30 ml/minuto usando un detector UV (220 nm) para proporcionar el compuesto del título (tiempo de retención de 5,2 minutos).

**Ejemplo 271 B**

10

**(3a*S*,10b*R*)-2,3,3a,4,5,10b-Hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

- 15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 271A por el Ejemplo 46A. Los datos de RMN y MS son idénticos a los del Ejemplo 270.

**Ejemplo 272**

20

***Trans*-10-metoxi-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol****Ejemplo 272A****(*E*)-3-Metoxi-2-(2-nitrovinil)fenol**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 260A sustituyendo 2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído por 2-cloronicotinaldehído.

**Ejemplo 272B*****Trans*-3-formil-4-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-5-nitropentanoato de metilo**

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 260B sustituyendo el Ejemplo 272A por el Ejemplo 260A y 4-oxobutanoato de metilo por 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)butanal.

**Ejemplo 272C*****Trans*-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 35 Al Ejemplo 272B en metanol (50 ml), ácido acético (5 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) se añadió cinc en polvo (5 x 800 mg) durante 40 1 hora. La mezcla se agitó durante una noche y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se añadió NaHCO<sub>3(ac.)</sub> saturado para ajustar el valor de pH a 8. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se añadió al filtrado dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,36 g, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (2:1) para proporcionar el compuesto del título.

45

**Ejemplo 272D*****Trans*-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-4-(2-hidroxietyl)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 50 Al Ejemplo 272C (2,4 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (5 ml, 2 M en tetrahidrofurano, 1 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó secuencialmente con acetato de etilo y NaHCO<sub>3(ac.)</sub> saturado. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la fase de acetato de etilo se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto.

**Ejemplo 272E****(*Trans*)-10-metoxi-1,3,3a,4,5,10b-hexahidro-2*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo**

- 60 Al Ejemplo 272D (170 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió trifenilfosfina (132 mg, 0,50 mmol) y (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (116 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (4:1) para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 272F*****Trans*-10-metoxi-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 272E por el Ejemplo 46A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,26 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), y 1,69 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 220 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 273*****Trans*-10-metoxi-2-metil-2,3,3a,4,5,10b-hexahidro-1*H*-[1]benzoxepino[4,5-*c*]pirrol**

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 53 sustituyendo el Ejemplo 272 por el Ejemplo 46. RMN <sup>1</sup>H (base libre): (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,04 (dd, *J* = 10,3, 6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), y 1,72 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 234 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 274****(3a*S*,10b*S*)-8-(Benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118 sustituyendo alcohol bencilico por (*S*)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. Se describe una preparación alternativa del compuesto del título en el Ejemplo 200A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,28 (d, *J* = 51,0, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,52 - 7,24 (m, 6H), 7,22 - 7,06 (m, 2H), 30 5,16 (d, *J* = 12,4, 2H), 3,95 (dt, *J* = 11,2, 6,3, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 2,85 (m, 7H), 2,53 - 2,15 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 275****(3a*S*,10b*S*)-8-(2-Metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75, sustituyendo ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 199 por el Ejemplo 53. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,9, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 2,0, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,5, 1,7, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,4, 0,9, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 3H), 2,91 - 2,71 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 3,1, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 276*****Trans*-8-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona****Ejemplo 276A*****Trans*-8-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 227H sustituyendo ácido 2,6-difluorofenilborónico por ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico.

55

**Ejemplo 276B*****Trans*-8-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-*c*]azepin-6(10b*H*)-ona**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 46B sustituyendo el Ejemplo 276A por el Ejemplo 46A. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,00 (d, *J* = 52,7, 2H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,51 (tt, *J* = 8,3, 6,6, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 3,75 - 3,53 (m, 4H), 3,49 (dd, *J* = 9,4, 6,0, 1H), 3,36 - 3,10 (m, 3H), 2,98 (dd, *J* = 15,0, 9,4, 1H), 2,35 (dd, *J* = 11,3, 5,9, 1H); MS (ESI+) *m/z* 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 277****(3aS,10bS)-8-(Ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 118  
sustituyendo ciclopropanometanol por (S)-1-fenilpropan-2-ol y sustituyendo el Ejemplo 200B por el Ejemplo 117. El  
material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal  
de ácido trifluoroacético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,10 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 5,0, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08  
10 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,21 (ddd, *J* = 12,7, 7,7, 4,9, 1H),  
0,62 - 0,53 (m, 2H), 0,38 - 0,29 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 287,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 278****(3aS,10bS)-8-(3-Acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona**

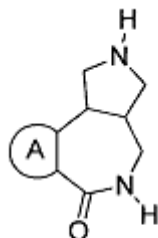
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha perfilado en el Ejemplo 75,  
sustituyendo ácido 3-acetilfenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico y sustituyendo el Ejemplo 199 por el Ejemplo  
53. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (t, *J* = 1,7, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,08 (t, *J* = 3,7, 1H), 8,00 - 7,91  
20 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 8,0, 2,1, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,31- 3,23 (m, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 3H),  
3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (dd, *J* = 17,6, 7,1, 1H); MS (ESI+) *m/z* 335,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 279****Cis-8-fluoro-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona**

25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 97 sustituyendo ácido 2-bromo-4-metil-5-  
fluorobenzoico por ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el Ejemplo 97A. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ  
ppm 1,94 - 2,08 (m, 1 H) 2,26 (d, *J* = 1,70 Hz, 3 H) 2,66 (t, *J* = 9,83 Hz, 1 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,04 - 3,13 (m, 3 H)  
30 3,15 - 3,21 (m, 2 H) 7,08 (d, *J* = 7,46 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 10,51 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H); MS (+DCI) *m/z* 235,1 [M+H]<sup>+</sup>.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (1-5):

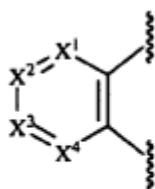


(1-5)

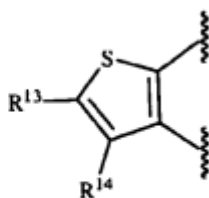
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

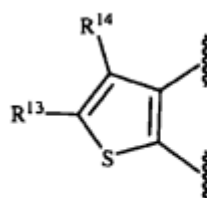
10 A se selecciona entre el grupo que consiste en



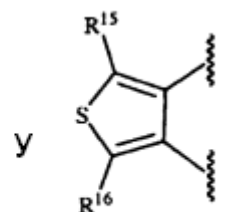
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

15

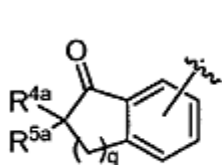
$X^1$  es N o  $CR^9$ ;  
 $X^2$  es N o  $CR^{10}$ ;  
 $X^3$  es N o  $CR^{11}$ ;  
 $X^4$  es N o  $CR^{12}$ ;

con la condición de que solamente uno o dos de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , o  $X^4$  pueden ser N;

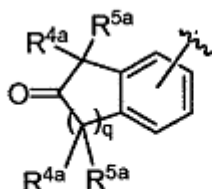
20

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquino, alquino, alquino, alquino, halógeno, ciano,  $-G^1$ ,  $-G^2$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)G^3$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)S(O)_2(R^{2a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ ,  $-CR^{4a}=CR^{5a}-G^1$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ ,  $-CR^{4a}=CR^{5a}-G^2$ ,  $-CR^{6a}-C(R^{7a})_2$ , cianoalquilo, haloalquilo, (v), (vi), (vii) o (viii); donde

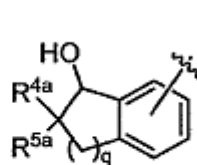
25



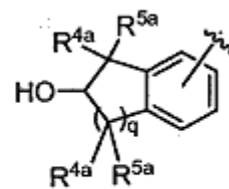
(v)



(vi)



(vii)



(viii)

30

$R^{1a}$  y  $R^{3a}$ , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo  $G^1$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ ,  $G^2$ , o  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ ;  
 $R^{2a}$ , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $G^1$ , o  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ ;  
 $R^{6a}$  es alquilo o haloalquilo;  
 $R^{7a}$  en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup>, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;

G<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente arilo o heteroarilo, donde cada G<sup>1</sup> está independientemente sin

sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo,

alqueno, alquino, halógeno, ciano, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -SR<sup>1b</sup>, -S(O)R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>,

-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>),

-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -C(OH)[(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4b</sup>]<sub>2</sub>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-

OC(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>,

-(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>),

-(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-

N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), cianoalquilo, y haloalquilo;

G<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalqueno, o heterociclo sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, -SR<sup>1b</sup>, -S(O)R<sup>2b</sup>,

-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>,

-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-

OC(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>,

-(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>),

-(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>),

-(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2b</sup>), cianoalquilo, y haloalquilo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R<sup>1b</sup> y R<sup>3b</sup>, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R<sup>2b</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo o haloalquilo;

R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup>, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;

m, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

G<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico unido al resto carbonilo adyacente a través de un átomo de nitrógeno contenido

dentro del heterociclo;

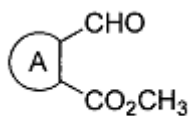
q es 1 o 2; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> tomados en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos

forman un anillo de fenilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

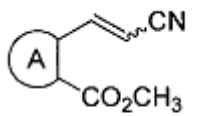
que comprende las etapas de:

(a) tratar un compuesto de fórmula (1-1)



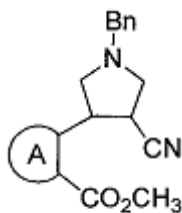
(1-1)

con (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (1-2)



(1-2)

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-2) con N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de un ácido en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (1-3)



(1-3)

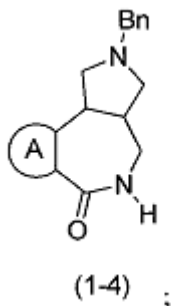


donde

Bn es bencilo;

(c) reducir un compuesto de fórmula (1-3) en presencia de níquel Raney® en una mezcla de amoníaco en metanol para proporcionar un compuesto de fórmula (1-4)

5



y

(d) retirar el resto de bencilo de un compuesto de fórmula (1-4) mediante

10

(i) hidrogenación catalítica en presencia de hidróxido de paladio (II) sobre carbono, calentado opcionalmente en un disolvente o

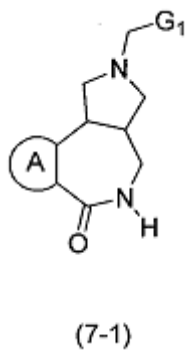
(ii) un proceso de hidrogenación de transferencia usando 1,4-ciclohexadieno o formiato de amonio en presencia de un catalizador y ácido acético en un disolvente opcionalmente calentado,

15

para proporcionar un compuesto de fórmula (1-5).

2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-5) con un aldehído de fórmula  $G^1$ -CHO en presencia de una resina de cianoborohidruro macroporosa y ácido acético en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7-1)

20



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

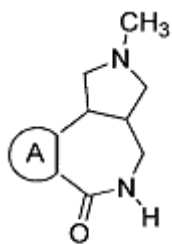
25

donde

A y  $G_1$  tienen las mismas definiciones como se han descrito en la reivindicación 1.

3. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-5) con formaldehído en presencia de una resina de cianoborohidruro macroporosa y ácido acético en un disolvente, para proporcionar un compuesto de fórmula (7-2)

30



(7-2)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

5 A tiene la misma definición como se ha descrito la reivindicación 1.

4. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-5) con formaldehído en presencia de cianoborohidruro sódico en tampón de acetato metanólico, para proporcionar un compuesto de fórmula (7-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 A tiene la misma definición como se ha descrito en la reivindicación 1.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el disolvente en la etapa (a) es tolueno.

15 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ácido de la etapa (b) es ácido trifluoroacético.

20 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el disolvente en la etapa (b) es diclorometano.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde un compuesto de fórmula (1-3) se trata adicionalmente con metóxido sódico en metanol.

25 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el disolvente en la etapa (d)(i) es metanol, el catalizador en la etapa (d)(ii) es paladio al 10 % sobre carbono, y el disolvente en la etapa (d)(ii) es etanol.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde el disolvente es etanol.

30 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde la mezcla de reacción se calienta a o aproximadamente 65 °C de 4 a 24 horas.

35 12. El proceso de acuerdo con de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

trans-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

cis-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

(3aR,10bS)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

40 trans-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

(3aR,10bS)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

trans-7-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

trans-9-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

45 trans-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

trans-9-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotieno[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona;

50 trans-8,10-dimetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-6,6a,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-e]tieno[3,2-c]azepin-4(5H)-ona;

(3aR,10bS)-8,10-difluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-8-fenetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

trans-8-(3-fluorofenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-8-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 5 trans-8-(3-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-((S)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-((R)-1-feniletoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 10 trans-7,7a,8,9,10,10a-hexahidropirido[2,3-e]pirrolo[3,4-c]azepin-5(6H)-ona;  
 trans-8-((S)-1-feniletoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 15 trans-8-sec-butoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-isobutoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(ciclohexilmetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2,6-difluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(isopentiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 20 trans-8-(3-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4-metoxifenetoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(piridin-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bS)-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 25 (3aS,10bR)-8-(2-fluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bS)-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bR)-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(tiofen-3-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 30 (3aR,10bS)-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bR)-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 N,N-dimetil-3-(trans-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzamida;  
 trans-8-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 35 trans-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 3-(trans-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-8-il)benzonitrilo;  
 trans-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4,4-dimetilciclohexiloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 40 trans-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-(etilsulfonyl)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona;  
 trans-1,2,3,3a,4,5,8,9,10,11-decahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona;  
 45 trans-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-8-fluoro-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3,5-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 55 trans-2-(2,5-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(2,4-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3,4-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3-metilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(2,3-dimetilbencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 60 trans-2-(3-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(2-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(2,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 65 trans-2-(2-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenzo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;

trans-2-(2-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 3-((trans-6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-2(3H)-il)metil)benzonitrilo;  
 trans-2-(2,5-dimetoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-(3,5-dimetoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 5 cis-2-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-2-(3-clorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-2-(3-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-2-(naftalen-1-ilmetil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 10 trans-2-bencil-10-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-9-cloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8,9-dicloro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 15 trans-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-2-bencil-7-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-bencil-8-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-9-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 20 cis-2-bencil-10-fluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-3-((6-oxo-1,3a,4,5,6,10b-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-2(3H)-il)metil)benzoato de metilo;  
 trans-2-(5-cloro-2-fluorobencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-2,3,3a,4,5,11c-hexahidro[1]benzotienol[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(1H)-ona;  
 trans-2-bencil-8,10-dimetoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 25 trans-2-bencil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-bencil-8,10-difluoro-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-hidroxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-((R)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-(3-fluorofenoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 30 trans-2-bencil-8-((S)-1-fenilpropan-2-iloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-fenoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 2-bencil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de trans-metilo;  
 cis-2-bencil-8-metoxi-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 35 trans-8-amino-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 cis-8-amino-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-9-bencil-7a,8,9,10,10a-hexahidropirido[2,3-e]pirrolo[3,4-c]azepin-5(6H)-ona;  
 trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,4-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirido[3,2-e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 40 trans-2-bencil-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 y  
 trans-2-bencil-1,2,3,3a,4,5-hexahidronafto[2,3-c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(12bH)-ona;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

trans-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 50 trans-8-(3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 55 trans-2-metil-8-(naftalen-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-m-tolil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-p-tolil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 60 trans-2-metil-8-estiril-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepina-8-carboxilato de trans-metilo;  
 trans-10-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-9-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 65 trans-8-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-7-fluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenczo[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

trans-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bR)-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-metil-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-7-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 5 (3aS,10bS)-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bR)-8-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(piperidina-1-carbonil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-N,2-dimetil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobencopirrololo[3,4-c]azepina-8-carboxamida;  
 trans-2-metil-6-oxo-N-fenil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobencopirrololo[3,4-c]azepina-8-carboxamida;  
 10 trans-2-metil-6-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobencopirrololo[3,4-c]azepina-8-  
 carboxamida;  
 trans-2-metil-6-oxo-N-fenil-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobencopirrololo[3,4-c]azepina-8-carboxamida;  
 trans-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 15 trans-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-isobutoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4-isopropilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4-etilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 20 trans-2-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(piridin-3-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bR)-8-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 25 (3aR,10bR)-8-(3-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8,10-difluoro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-sec-butoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(isopentiloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 30 trans-8-isobutoxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(2-metoxifenetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-  
 6(10bH)-ona;  
 35 trans-8-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-isopropil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(2-metilprop-1-enil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-3-(2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-8-il)benzaldehido;  
 40 (3aS,10bS)-8-cloro-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-hidroxi-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-ciclopentenil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(5-metilfuran-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 45 trans-8-ciclohexil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-ciclopentil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(2-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3,5-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 50 (3aS,10bS)-8-(2,6-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3,4-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(4-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(2,3-difluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-metil-8-(2,3,6-trifluorobenciloxi)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 55 trans-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-fluorobenciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-2-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aR,10bR)-2-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 60 trans-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-(1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 3-(trans-2-metil-6-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,10b-octahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-8-il)benzonitrilo;  
 trans-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(4-fluorofenoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 65 trans-8-isobutil-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-((S)-1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobencopirrololo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;

- (3aS,10bS)-8-(3-((R)-1-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6-(10bH)-ona;  
 trans-2-metil-8-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6-(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-(2-hidroxietil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 trans-8-(3-(etilsulfonil)fenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 5 trans-2-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[c]pirrolo[3,4-e]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(benciloxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(2-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 (3aS,10bS)-8-(3-acetilfenil)-2-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidrobenc[e]pirrolo[3,4-c]azepin-6(10bH)-ona;  
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Figura 1A

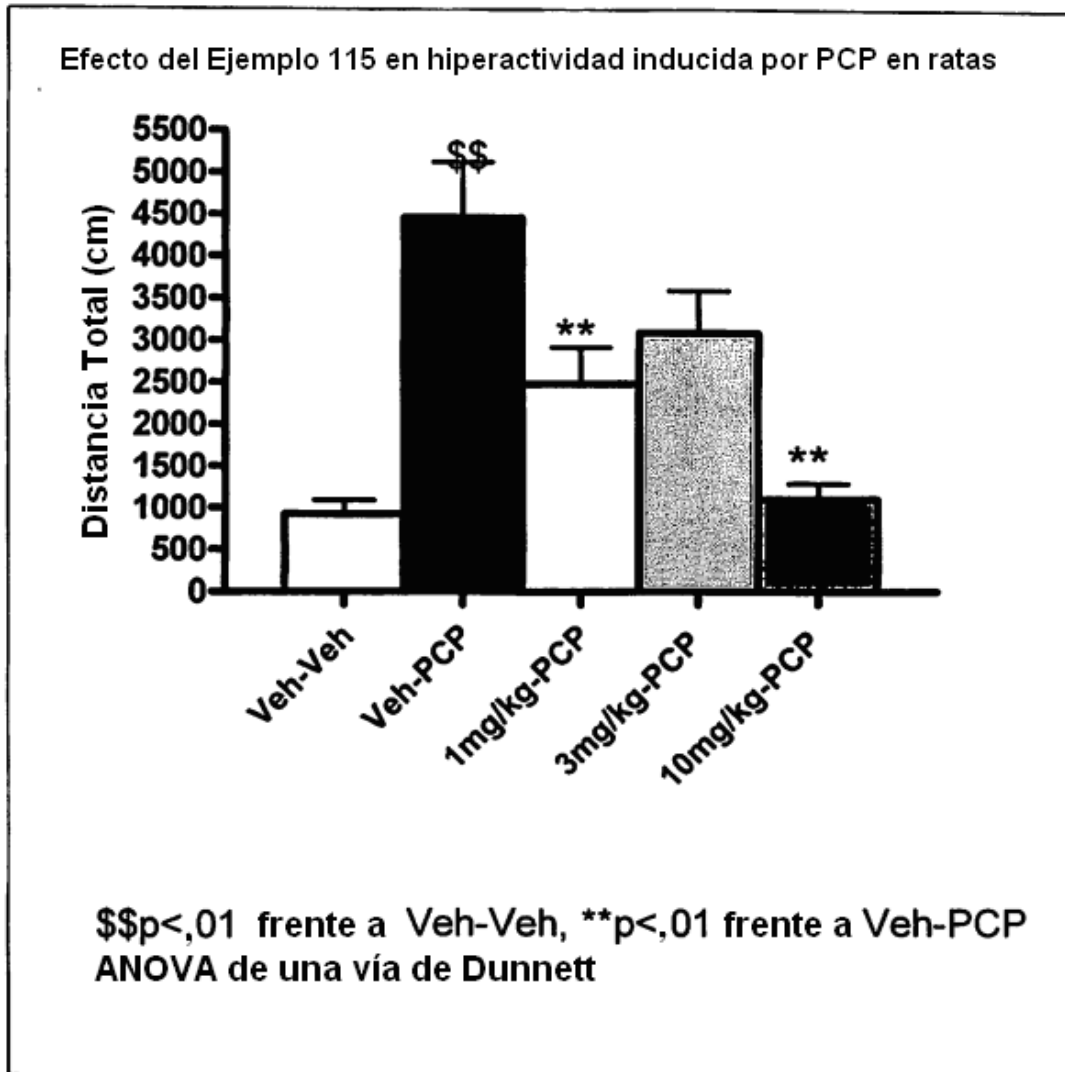


Figura 1B: Efectos del Ejemplo 115 en hiperactividad inducida por PCP en ratas

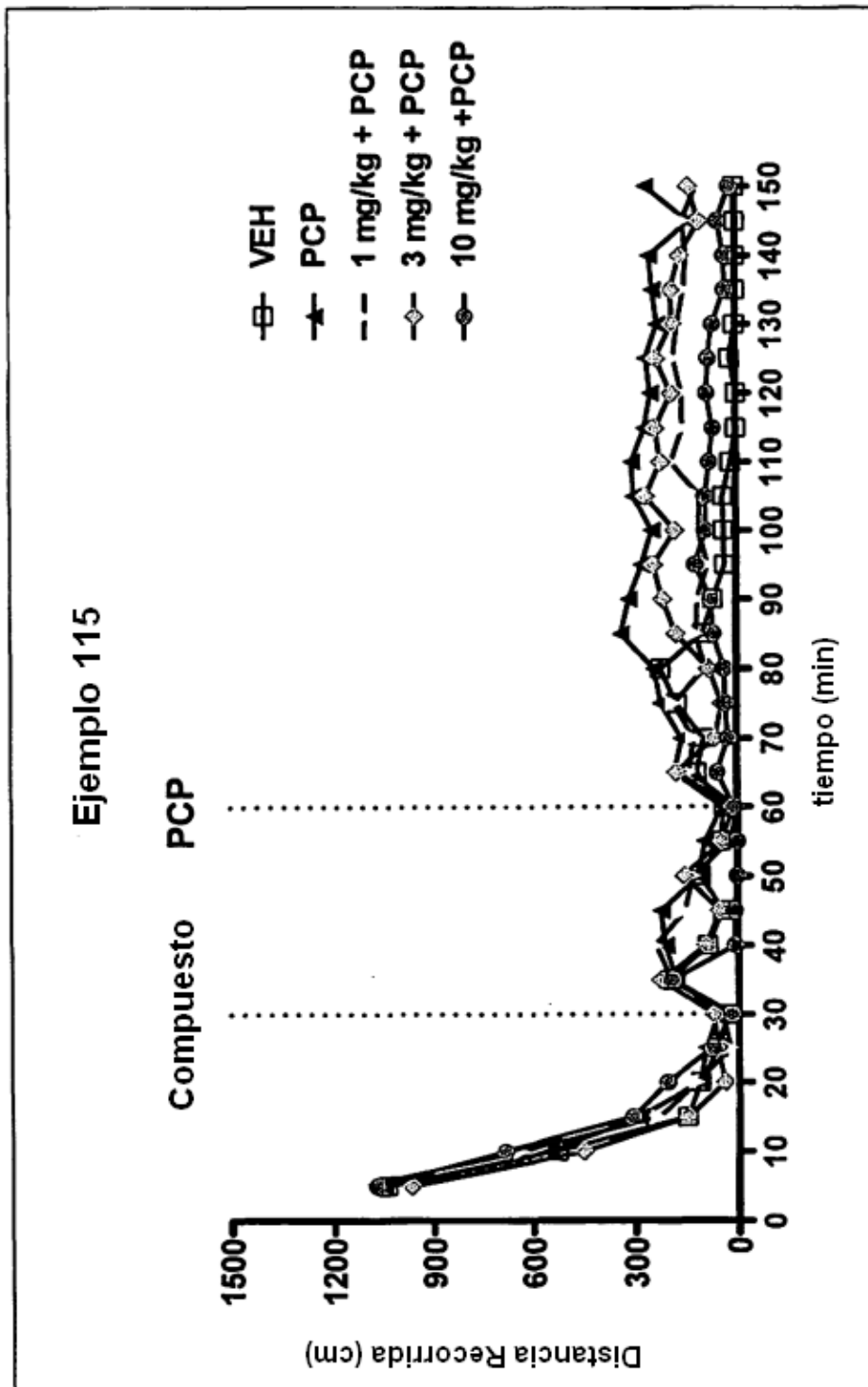




Figura 2

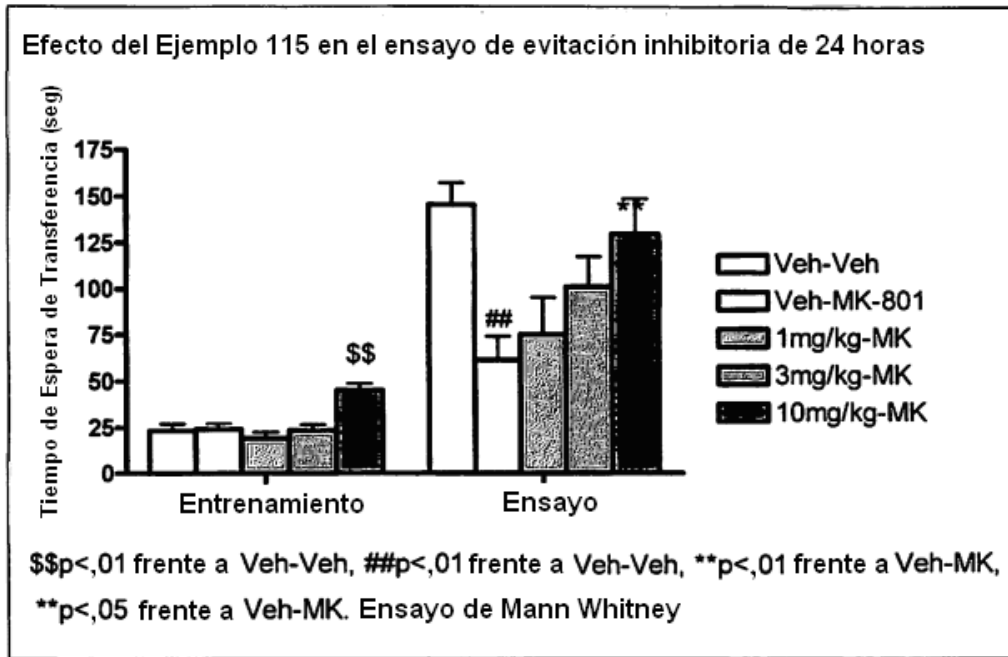
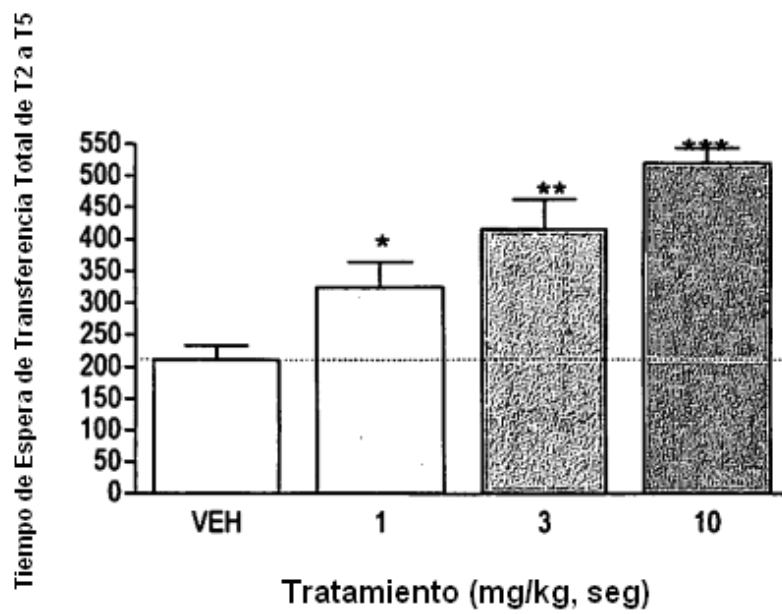


Figura 3

Efecto del Ejemplo 115 en el ensayo de evitación inhibitoria/impulsividad de 5 pruebas



\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  y \*\*\* $p < 0,001$ , comparado con el grupo tratado con VEH.  
 Ensayo de Mann-Whitney

Figura 4A: Efectos del Ejemplo 44 en hiperactividad inducida por PCP en ratones

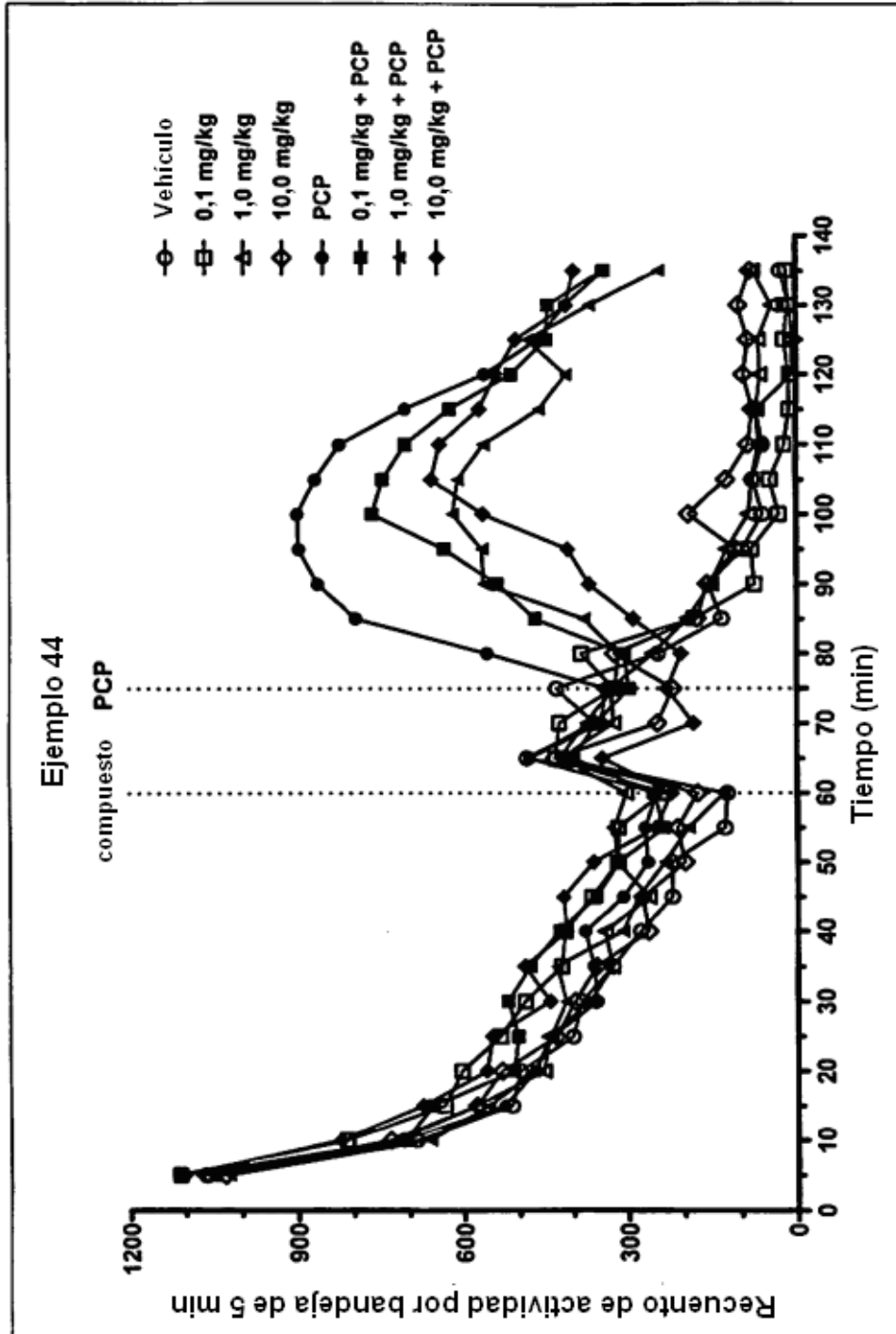


Figura 4B: Efectos del Ejemplo 44 en hiperactividad inducida por PCP en ratones

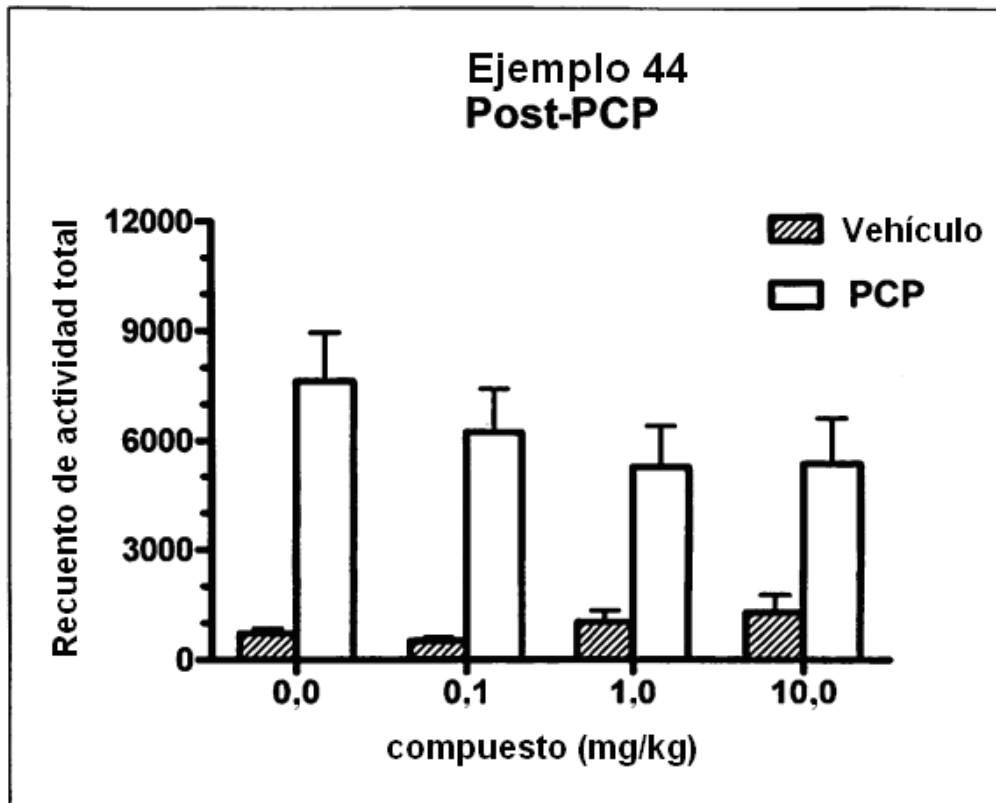


Figura 5A: Efectos del Ejemplo 106 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

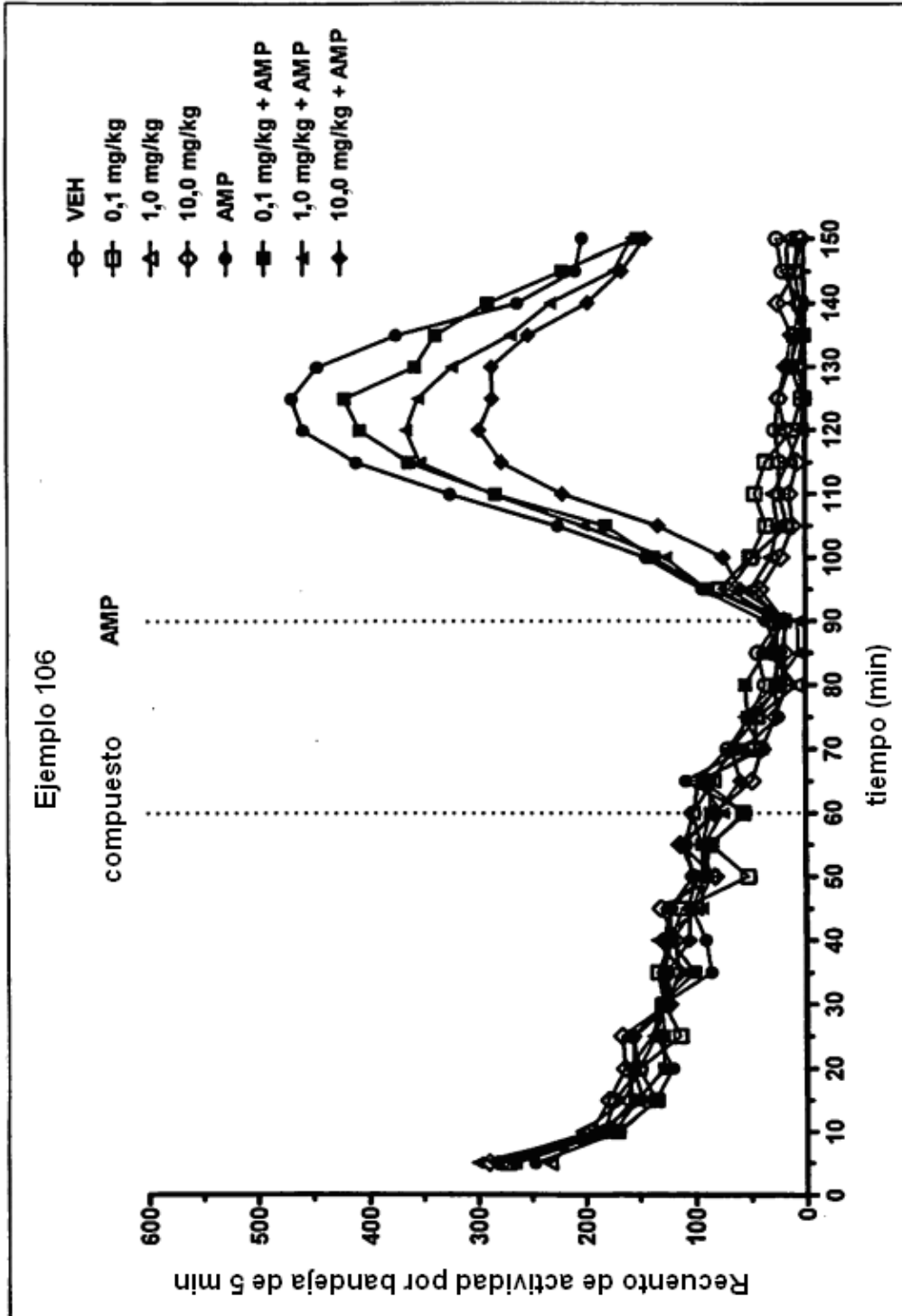


Figura 5B: Efectos del Ejemplo 106 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

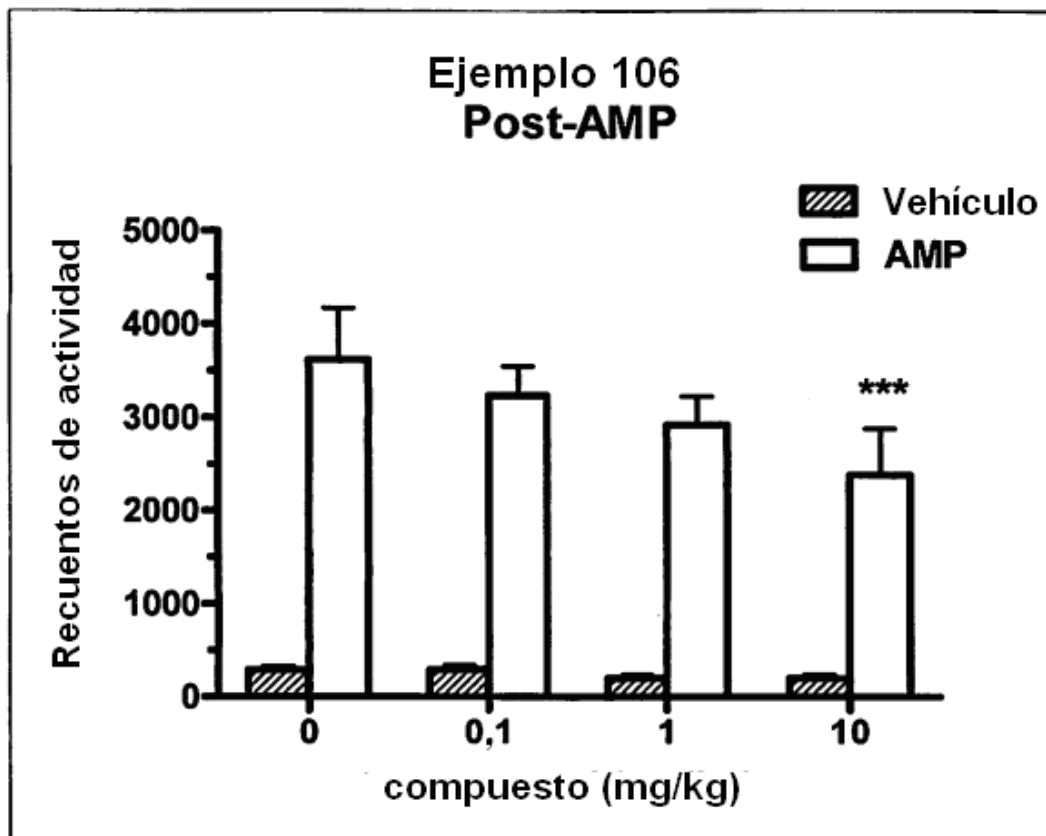


Figura 6A: Efectos del Ejemplo 115 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

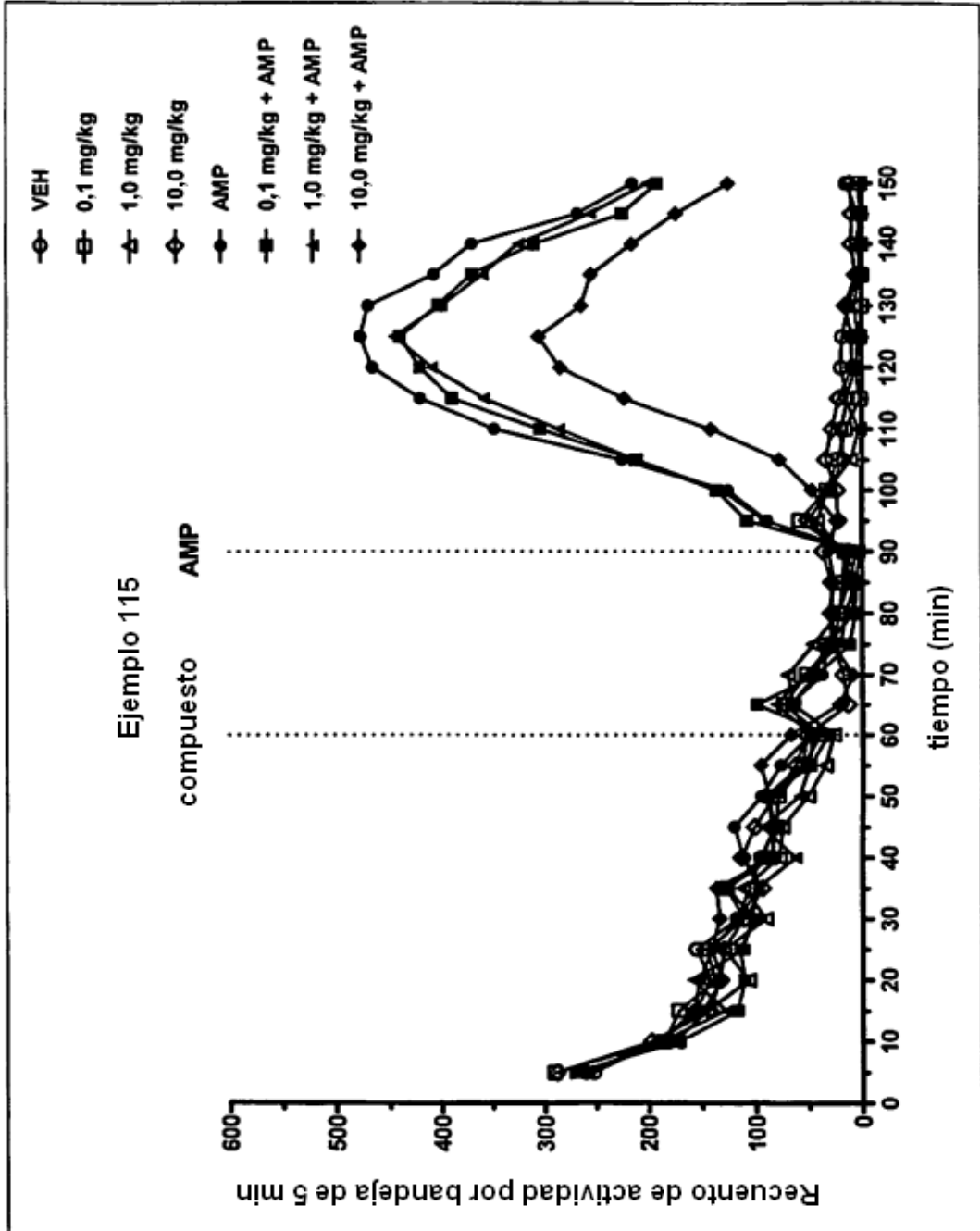


Figura 6B: Efectos del Ejemplo 115 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

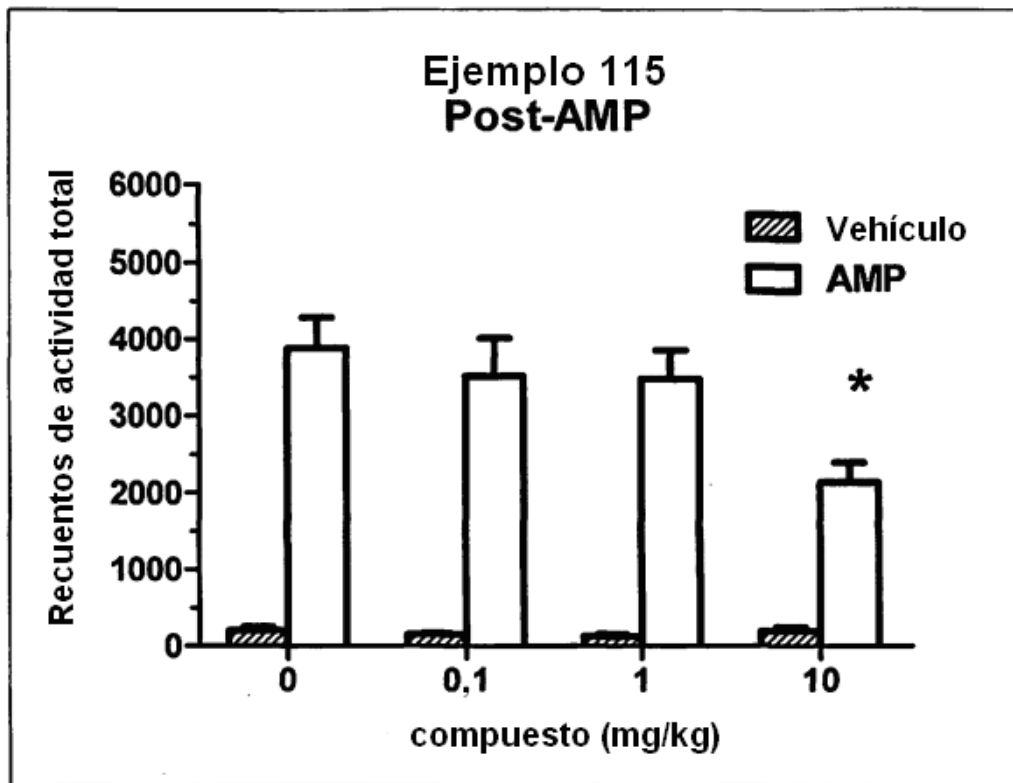




Figura 7A: Efectos del Ejemplo 158 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

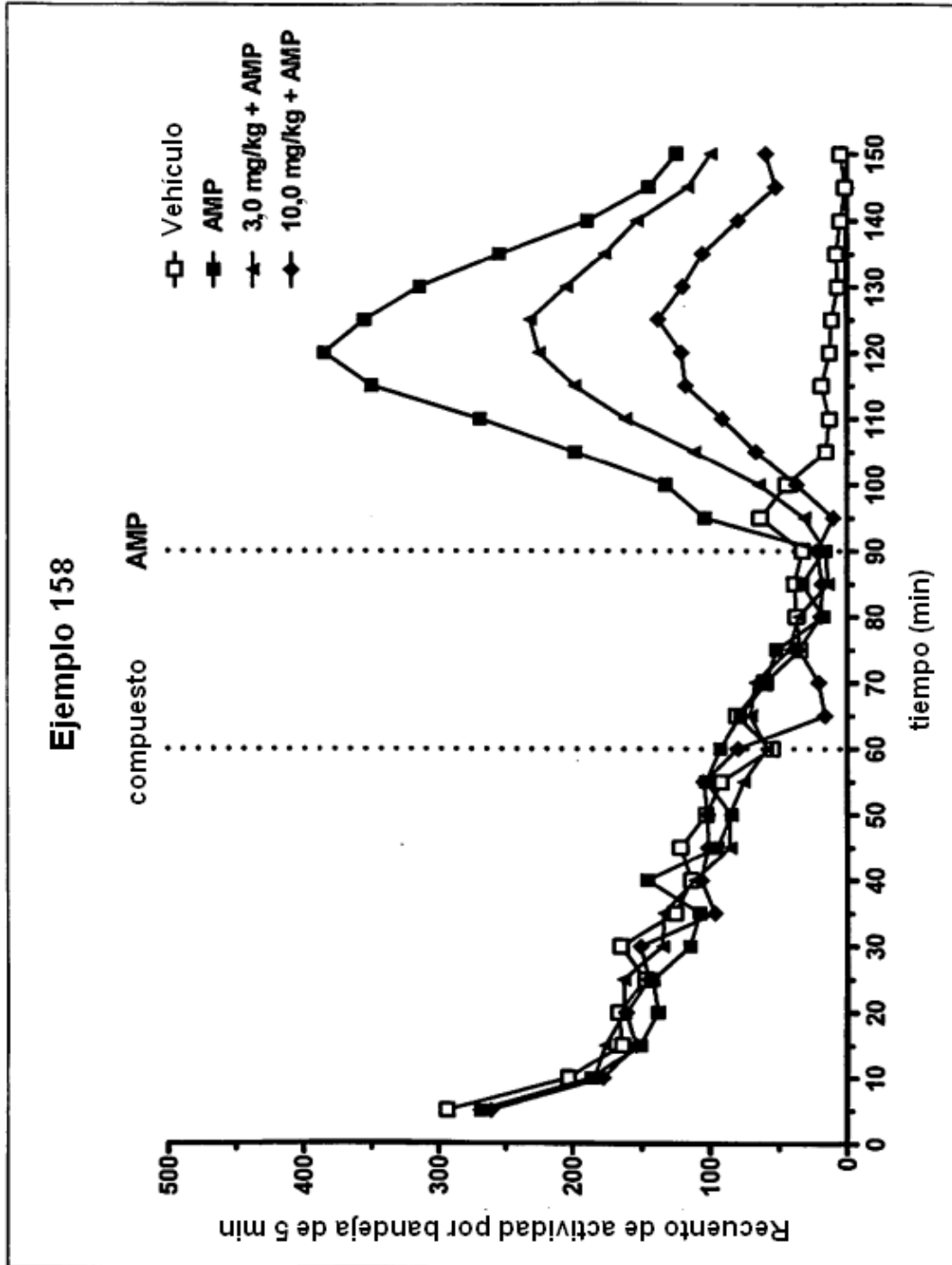


Figura 7B: Efectos del Ejemplo 158 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

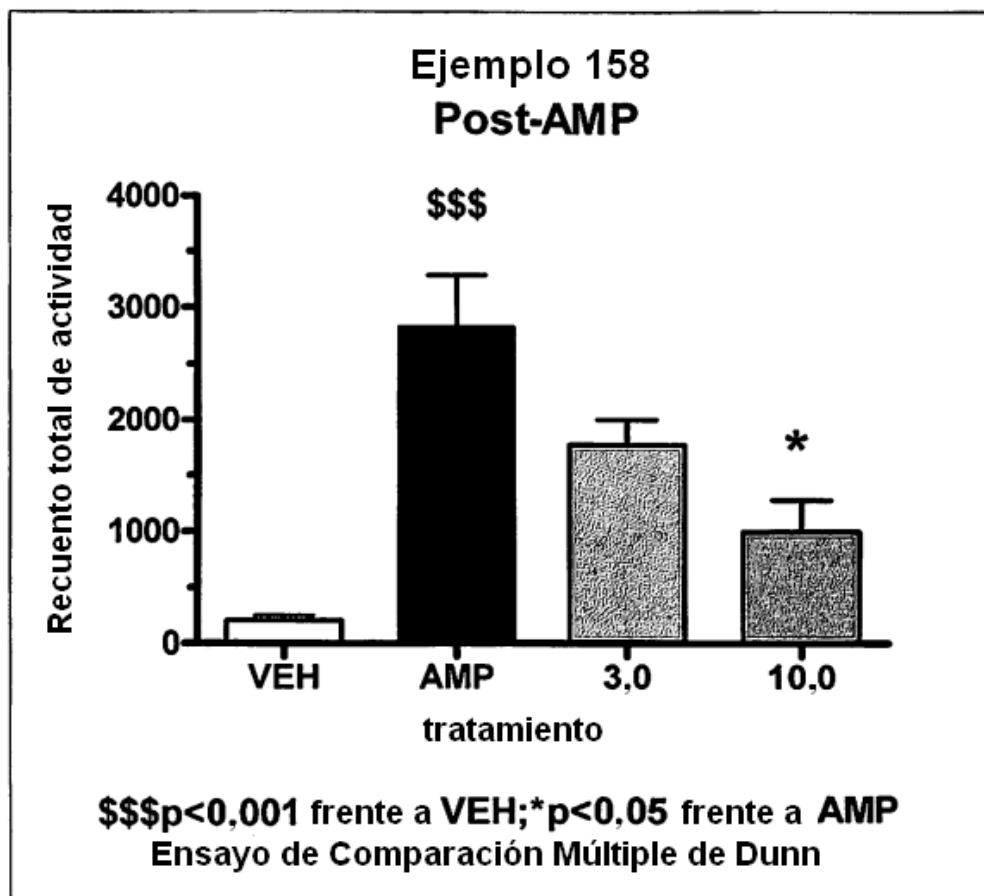


Figura 8A: Efectos del Ejemplo 225 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

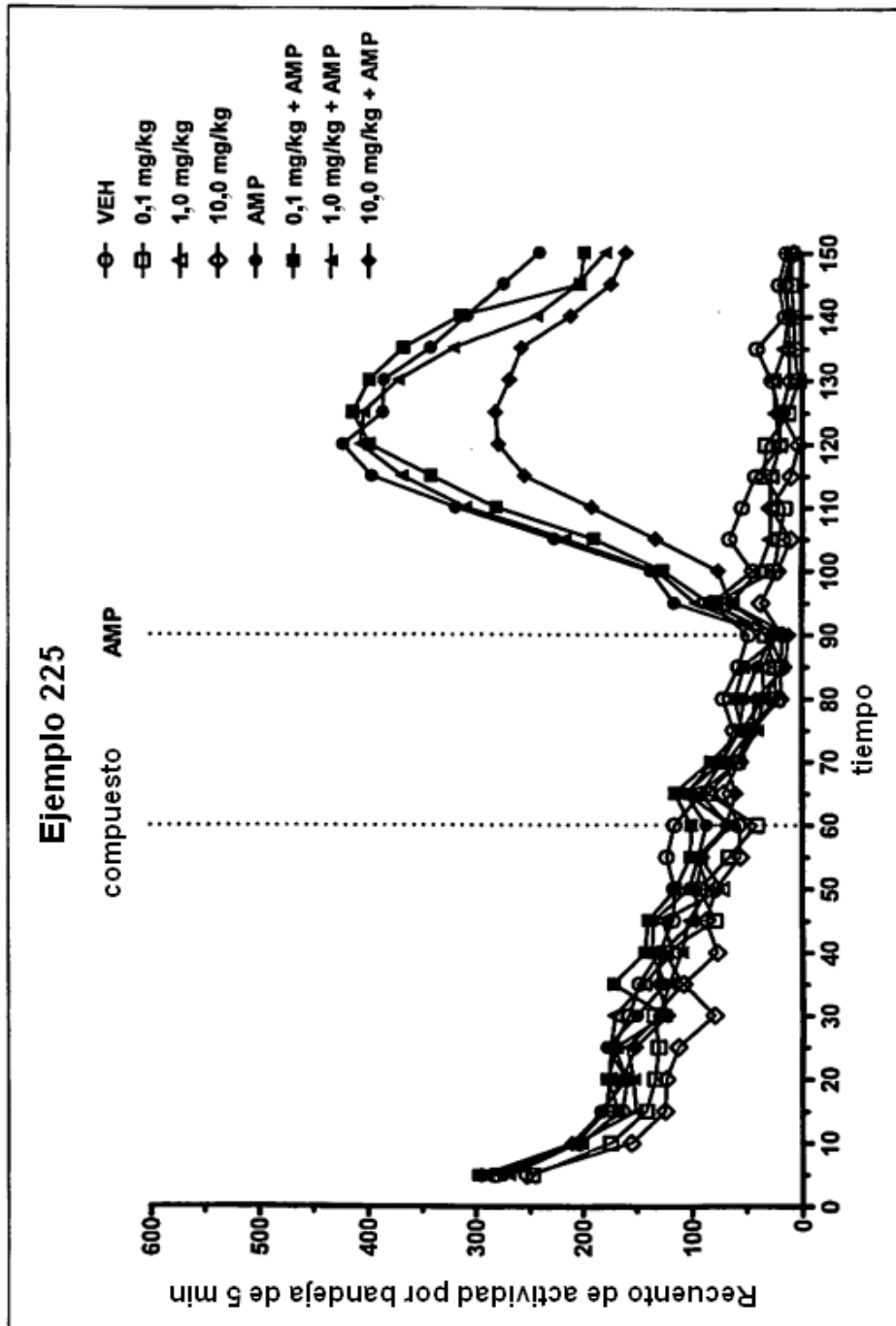


Figura 8B: Efectos del Ejemplo 225 en hiperactividad inducida por AMP en ratones

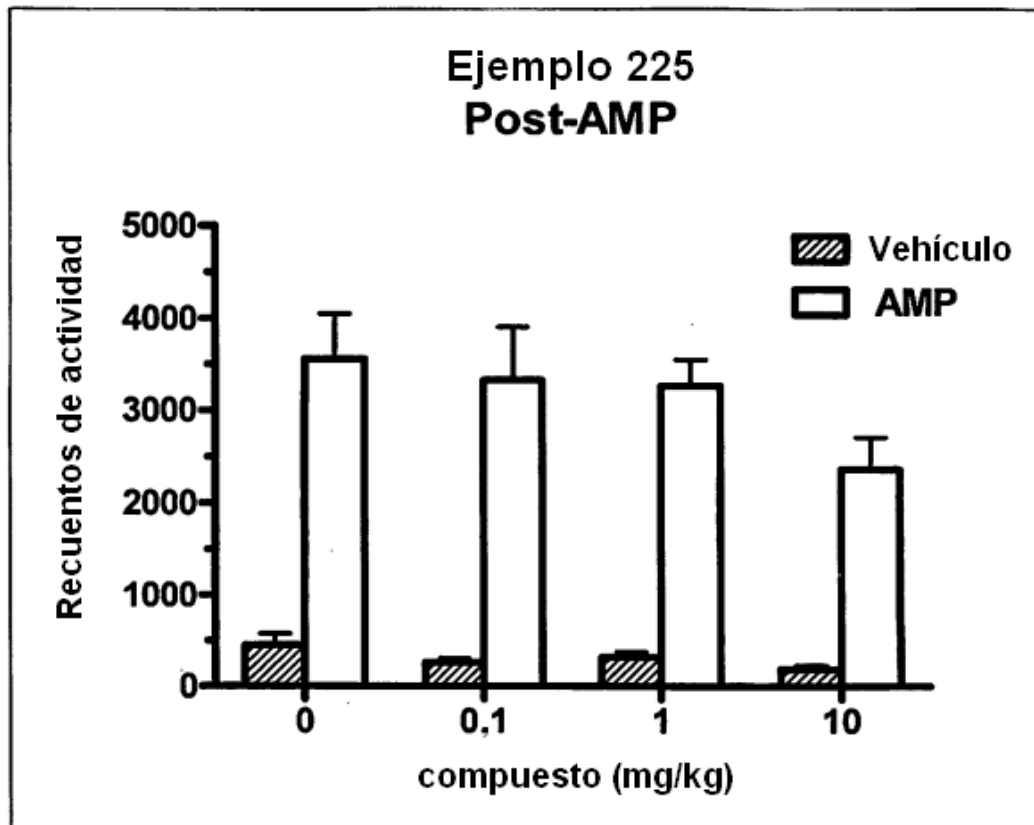


Figura 9A: Efectos del Ejemplo 115 en respuesta de evitación por condicionamiento en ratas; respuestas evitadas

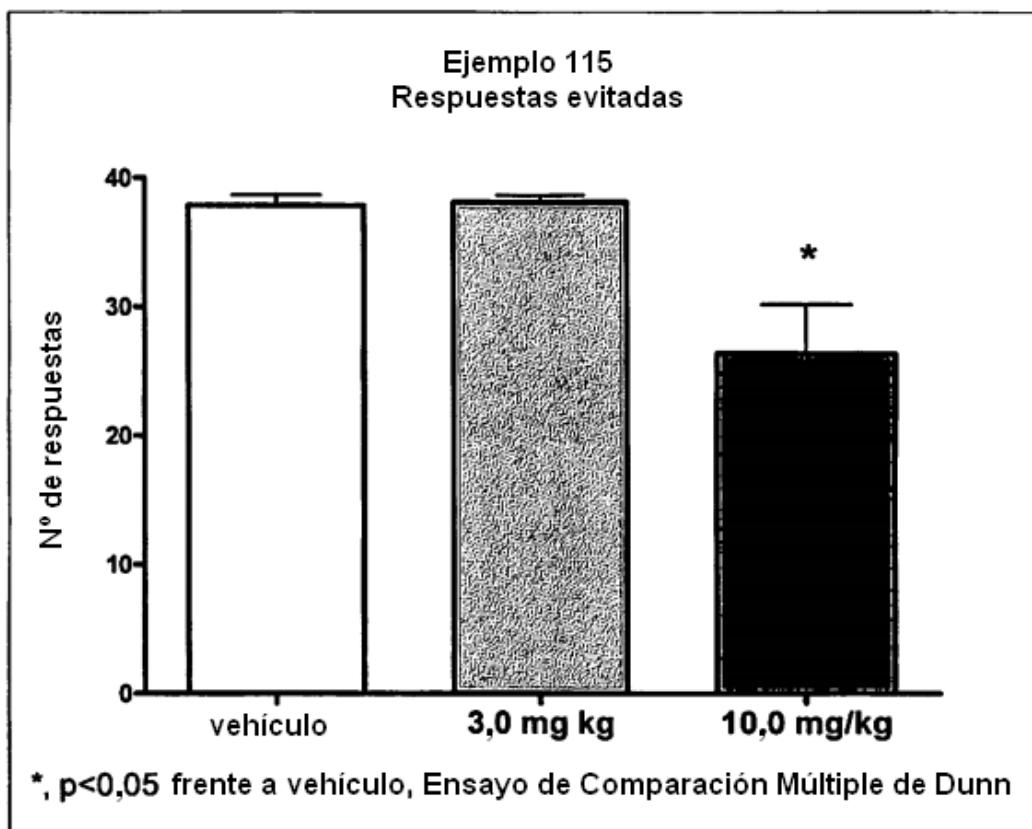


Figura 9B: Efectos del Ejemplo 115 en respuesta de evitación por condicionamiento en ratas; respuestas escapadas

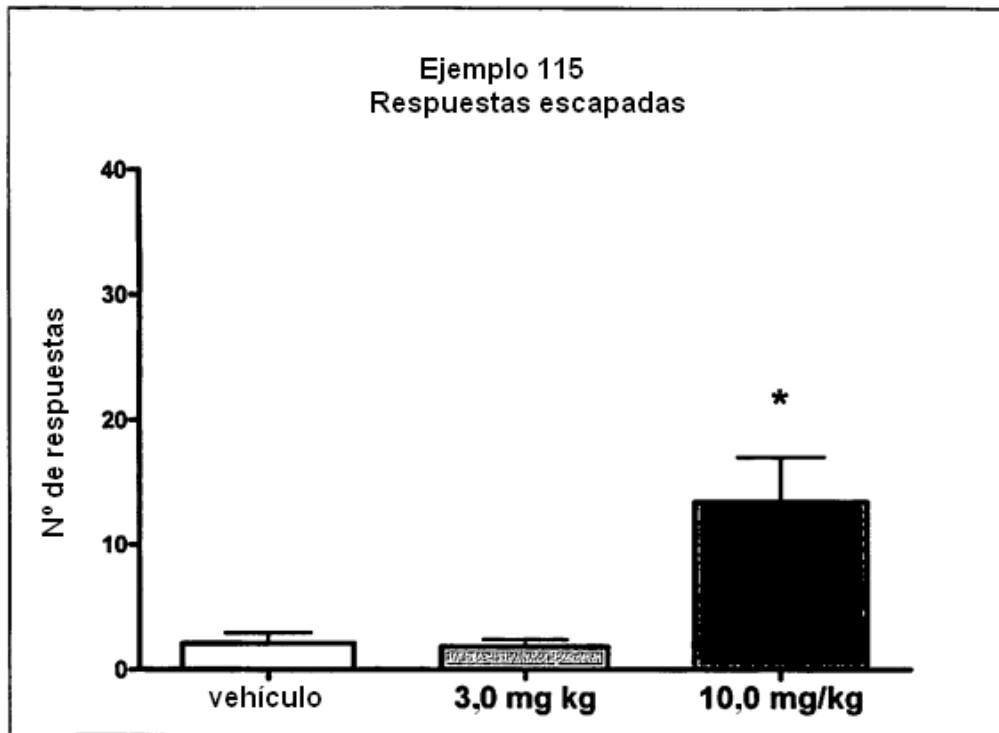


Figura 9C: Efectos del Ejemplo 115 en respuesta de evitación por condicionamiento en ratas; respuestas falladas

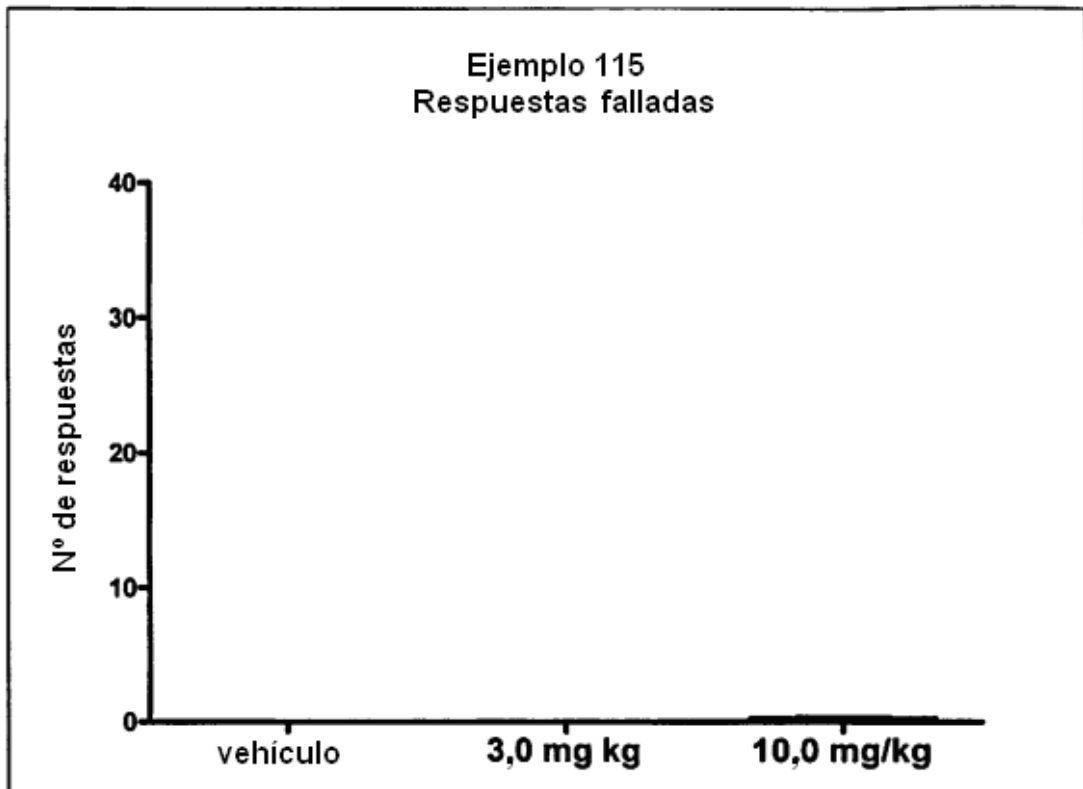


Figura 10A: Efectos del Ejemplo 158 en respuesta de evitación por condicionamiento en ratas; respuestas evitadas

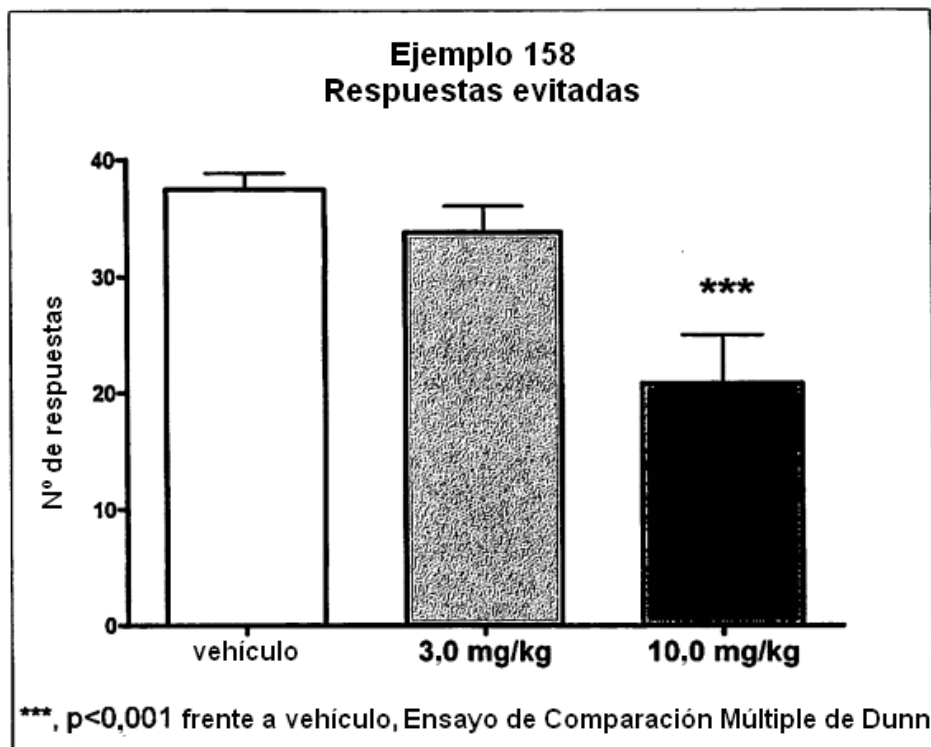




Figura 10B: Efectos del Ejemplo 158 en respuesta de evitación por condicionamiento en ratas; respuestas escapadas

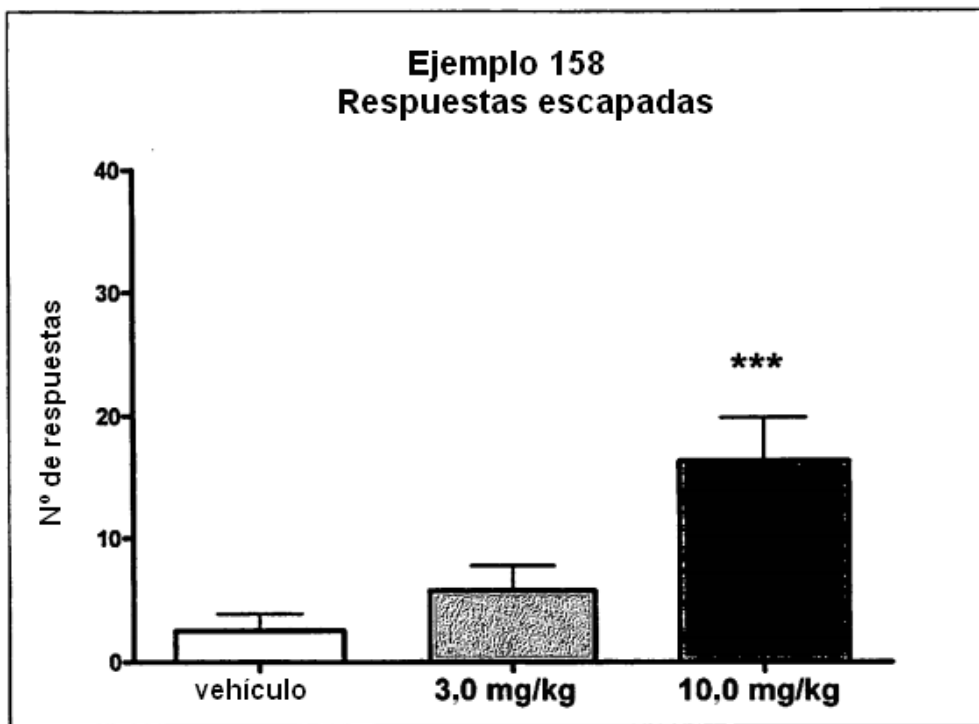


Figura 10C: Efectos del Ejemplo 158 en respuesta de evitación por condicionamiento en ratas; respuestas falladas

