

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 485**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/4741** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 08784472 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2197883**

54 Título: **Derivado de catecolamina útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

**31.08.2007 DK 200701250**

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

**26.01.2016**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)  
OTTILIAVEJ 9  
2500 VALBY, DK**

72 Inventor/es:

**JØRGENSEN, MORTEN;  
BANG-ANDERSEN, BENNY;  
PÜSCHL, ASK;  
MØRK, NIELS y  
LARSEN, JENNIFER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 557 485 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

Derivado de catecolamina útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de catecolamina, a procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen dicho derivado y su uso en terapia. Además, el compuesto de la invención puede ser útil como un ligando PET.

### Antecedentes de la técnica

10 Enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y Huntington están volviéndose más preponderantes con el envejecimiento de la población. Una enfermedad neurodegenerativa particular, que típicamente tiene su comienzo entre las edades de 50 y 80 años de edad, es la enfermedad de Parkinson (EP). EP es un trastorno del cerebro, que se caracteriza por temblor y dificultad para andar, movimiento y coordinación.

15 La dopamina (DA) es un neurotransmisor químico, que se utiliza por las células cerebrales para transmitir impulsos para controlar o modular el movimiento del músculo periférico. Se cree que EP está provocada por un deterioro progresivo de las neuronas que contienen DA en la zona compacta de la sustancia negra del cerebro. La degeneración de las neuronas que contienen DA dan por resultado cantidades reducidas de DA en el cerebro. Este proceso se cree que trastorna la función de las células nerviosas de manera que los impulsos no se transmiten de forma apropiada, dando por resultado una pérdida de control y función del músculo.

20 Actualmente, no hay cura para la EP. Los tratamientos típicamente están dirigidos a controlar los síntomas de EP, principalmente sustituyendo la DA con cualquier (levo)-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) que se metaboliza a DA, o administrando agentes químicos que estimulan los receptores de DA. Estos receptores encajan en dos amplias clases, receptores tipo D1 y tipo D2. El primero se divide en receptores D1 y D5, mientras la familia del receptor D2 consiste en receptores D2, D3 y D4.

25 Ciertas feniletilaminas hidroxiladas (fenoles o catecoles) (como tal o formando parte de un sistema anular semirrígido/rígido) se conocen por poseer actividad dopaminérgica al menos en modelos animales. Sin embargo, su uso clínico está limitado porque tienen baja o ninguna biodisponibilidad oral, lo más probablemente debido a su alto metabolismo de primer paso. Sin embargo, la apomorfina, que pertenece a esta clase de compuestos, se usa clínicamente en la terapia de EP no obstante con un reparto no oral (típicamente administración subcutánea intermitente o infusión continua a lo largo del día). Varios estudios clínicos se están desarrollando con estrategias de reparto alternativas para la terapia de apomorfina en EP tales como formulaciones intranasales y sublinguales. Sin embargo estos esfuerzos están aún por dar por resultado una opción para el tratamiento clínico de EP.

30 Los agonistas directos del receptor de DA son capaces de activar los auto-receptores de DA además de los receptores de DA post-sinápticos. Los efectos de la estimulación del auto-receptor parecen predominar cuando por ejemplo, la apomorfina se administra a bajas dosis, mientras que a mayores dosis la atenuación de la transmisión de DA tiene mayor peso por la mejora de la estimulación del receptor post-sináptico. Los efectos anti-psicóticos en el hombre de bajas dosis de por ejemplo, apomorfina, se deben probablemente a la estimulación del auto-receptor [para una exposición de datos clínicos, véase: Tamminga; J. Neurol. Trans., 109(3), 411 (2002)].

35 L-DOPA es un fármaco de EP eficaz (un profármaco de dopamina) con un pobre perfil de PK que lleva a disquinesia y otras fluctuaciones de respuesta. Los agonistas de D2 selectivos (por ejemplo pramipexol) dan menos disquinesia, pero carecen de eficacia en la EP tardía y eventualmente necesitan complementación o sustitución con L-DOPA. L-DOPA y apomorfina son actualmente los fármacos de EP más eficaces y estimulan los receptores tanto D1 como D2.

40 Como se menciona anteriormente, la pobre biodisponibilidad oral de las catecolaminas han evitado su uso clínico como fármacos orales. Las aminas fenólicas relacionadas tienen pobre biodisponibilidad oral similar que limita su uso clínico como fármacos oralmente activos. Sin embargo, la Rotigotina, que pertenece a esta clase de compuestos, se introdujo recientemente como un nuevo fármaco de EP basado en un reparto transdérmico. Para la apomorfina, los estudios animales han mostrado que el reparto transdérmico o por medio de implantes puede proporcionar formas posibles de administración. Sin embargo, cuando el reparto de la apomorfina desde los implantes se estudió en monos [F. Bibbiani, L.C. Constantini, R. Patel, T.N. Chase Experimental Neurology 2005, 192, 73] se encontró que en la mayoría de los casos los animales tuvieron que tratarse con el inmunosupresor dexametasona para evitar irritación local y otras complicaciones después de la cirugía de implantación. El reparto transdérmico de apomorfina se ha asociado también con irritación y coloración dérmica local.

45 Aparte de EP, otras enfermedades en que un aumento en el volumen dopaminérgico puede ser beneficioso son en geriatría, para evitar la bradiquinesia y la depresión y en la mejora de las funciones mentales que incluyen varios aspectos de conocimiento como se trata anteriormente. Puede tener un efecto positivo en pacientes deprimidos, y puede usarse en la obesidad como un agente anoréctico. Puede mejorar la disfunción cerebral mínima (DCM),

narcolepsia, y potencialmente los síntomas negativos, los positivos además de los cognitivos de esquizofrenia. El síndrome de piernas inquietas (SPI) y el trastorno de movimiento periódico de las extremidades (TMPE) son indicaciones alternativas, que se tratan clínicamente con agonistas de DA. Además, la impotencia y la disfunción eréctil también se van a mejorar probablemente por tratamiento con agonistas de DA. Por consiguiente, la mejora de funciones sexuales tanto en mujeres como en hombres es otra posible señal para el tratamiento con agonistas de DA ya que la disfunción eréctil (impotencia en hombres) y estimulación sexual en por ejemplo, mujeres menopáusicas (estimulación de la lubricación vaginal y erección del clítoris) pueden alcanzarse potencialmente por medio de la estimulación del receptor de DA. En este contexto, es digno de tenerse en cuenta que la apomorfina cuando se da de forma sublingual se usa clínicamente para mejorar la disfunción eréctil. Estudios clínicos de L-DOPA y la terapia de pramipexol agonista de D2 en la enfermedad de Huntington han mostrado resultados prometedores; por consiguiente el tratamiento de la enfermedad de Huntington es otra aplicación potencial del compuesto de la invención. La DA está implicada en la regulación de los sistemas cardiovascular y renal, y por consiguiente, el fallo renal y la hipertensión pueden considerarse indicaciones alternativas para el compuesto de la invención.

Una alternativa a las formulaciones no orales de las catecolaminas implica el uso de un profármaco. Un problema asociado con el desarrollo de dichos compuestos para uso clínico es las dificultades asociadas con la predicción de la conversión a la catecolamina en sí misma en seres humanos. Varios profármacos éster de catecolaminas se han presentado en la bibliografía tal como ésteres de NPA recubiertos entéricamente para reparto duodenal [véase por ejemplo Wikström, Dijkstra, Cremers, Ivo; documento WO 02100377], y el agonista tipo D1 adrogolida [ABT-431; DAS-431, un profármaco de diacetilo de A-86929]. La adrogolida experimenta un alto metabolismo de primer paso hepático en hombres después de la dosificación oral y, como resultado, tiene una baja biodisponibilidad oral (aprox. 4%). En paciente de EP, la adrogolida intravenosa (IV) tiene eficacia anti-parkinson comparable a la de L-DOPA [Giardina, Williams; CNS Drug Reviews, 7, 305 (2001)]. Una aproximación alternativa implica el "enmascaramiento" de los dos grupos hidroxilo en el catecol como el correspondiente metilen-di-oxi (MDO) acetal, como el acetal derivado de aldehídos distintos de formaldehído, o como el cetal derivado de varias cetonas. Este principio de profármaco se ha presentado para las aporfinas hace más de 20 años [Baldessarini, Ram, Neumeyer; Neuropharmacology, 21(10), 953 (1982)]. De estos profármacos potenciales a apomorfina y compuestos relacionados, solo el derivado de N-n-propil-apomorfina (NPA) y formaldehído mostraron eficacia significativa en modelos animales de EP. Durante los siguientes ~25 años, estos descubrimientos no han llevado a un fármaco de EP basado en las apomorfinas enmascaradas con MDO o compuestos relacionados.

A pesar del interés de larga duración en el campo, aún hay evidentemente una necesidad no encontrada con relación al desarrollo de fármacos eficientes, bien tolerados y oralmente activos para el tratamiento de EP. Un agonista tipo D1/tipo D2 mixto que da estimulación dopaminérgica continua puede satisfacer dichas necesidades no encontradas.

### 35 **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de catecolamina, que se ha encontrado que puede ofrecer alternativas adecuadas a tratamientos comercializados actuales de enfermedades neurodegenerativas tal como EP y enfermedad de Huntington y el tratamiento de otras indicaciones tratadas en esta memoria, tales como por ejemplo, trastornos disquinéticos, discapacidad cognitiva y síndrome de piernas inquietas (SPI).

La discapacidad cognitiva puede experimentarse en varios de grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes esquizofrénicos, depresivos o psicóticos y pacientes con trastorno de hiperactividad por déficit de atención (THDA), enfermedad de Parkinson, discapacidad cognitiva suave (DCS), demencia, ansiedad, deficiencia de la memoria asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer o trastorno de estrés postraumático y pacientes que toman benzodiacepinas o antidepresivos tricíclicos y en un intervalo de enfermedades neurodegenerativas además de enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. La frase "discapacidad cognitiva" se refiere a las dificultades con atención, aprendizaje, memoria y función ejecutiva (reacciones relevantes a los estímulos externos). Estos pueden incluir: déficits de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad en el entendimiento, pobre concentración, deficiencia en la resolución de problemas, pobre memoria, dificultad en la expresión de pensamientos y/o dificultad en la integración de pensamientos, sentimientos y comportamiento y extinción de pensamientos irrelevantes además de atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, velocidad de procesado y conocimiento social.

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, que son agonistas potentes de dopamina tanto de tipo D1 como de tipo D2, y que puede usarse en el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

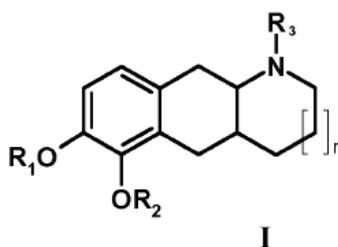
Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos para la administración oral en el tratamiento de EP y otras enfermedades o trastornos, que responde favorablemente a una renovación dopaminérgica aumentada.

El análisis PET (tomografía de emisión de positrones) es una importante herramienta en el diagnóstico de EP. Algunos de los compuestos de fórmula I tienen aplicaciones potenciales como ligandos PET para estudios de

formación de imágenes de los receptores de DA o como intermedios para la preparación de dichos ligandos, que pueden, por ejemplo, aplicarse en estudios de localización de receptor además de para la determinación de ocupación de receptor para compuestos con afinidades por los receptores de DA. Un objetivo adicional es por tanto proporcionar compuestos radiomarcados de la presente invención, que se considera que son ligandos PET valiosos.

Objetivos adicionales de la invención se volverán evidentes con la lectura de la presente memoria.

Se describen en esta memoria compuestos de fórmula I:



- en donde  $n = 0, 1$

- 10
- $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcanoilo  $C_{1-6}$ , fenilacetilo o benzoilo, o en donde  $R_1$  y  $R_2$  se condensan y forman un grupo metileno ( $CH_2$ ), un grupo carbonilo ( $C=O$ ), o un grupo oxalilo ( $O=C-C=O$ )
  - $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *ciclo*-propilo, *ciclo*-butilo, alilo, propargilo, hidroxietilo, 3-fluoropropilo y 2-fluoroetilo

15 y sales de adición de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, con tal que el compuesto no sea uno de los siguientes racematos:

- Racémico-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol
- Racémico-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol
- Racémico-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol
- Racémico-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

20 El grupo alcanoilo  $C_{1-6}$  significa un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a seis átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo y similares.

Se describen en esta memoria compuestos de fórmula I en forma de un enantiómero sencillo esencialmente puro o un diastereómero sencillo.

25 Se describen en esta memoria compuestos de fórmula I en forma de una mezcla de enantiómeros, una mezcla de diastereómeros o un polimorfo esencialmente puro.

Se describen en esta memoria compuestos de Fórmula I que tienen sistemas anulares *trans*-condensados. En otra realización la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, que tienen sistemas anulares *cis*-condensados.

30 Se describen en esta memoria compuestos de Fórmula I, por lo que  $n = 0$ . En otra realización la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, por lo que  $n = 1$ .

Se describe en esta memoria compuestos de Fórmula I en donde  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, alilo y propargilo. Se describen en esta memoria también compuestos de Fórmula I en donde  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en *ciclo*-propilo, *ciclo*-butilo e hidroxietilo.

35 Se describen en esta memoria compuestos de Fórmula I en donde  $n = 1$ , y que se caracterizan adicionalmente por ser el (4aR,10aR)-enantiómero esencialmente puro.

Se describen en esta memoria además compuestos de Fórmula I en donde  $R_1$  y  $R_2$  son tanto hidrógeno como  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo.

40 Se describen en esta memoria también compuestos de Fórmula I en donde  $R_1$  y  $R_2$  se condensan y forman un grupo metileno ( $CH_2$ ), y  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo, tal como metilo y *n*-propilo.

Los siguientes compuestos específicos se describen en esta memoria:

*Trans*-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

*Cis*-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

*Trans*-1-*n*-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

- 5 *Cis*-1-*n*-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-indol  
 (4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aR,10aR)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aS,10aS)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol
- 10 (4aR,10aR)-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aS,10aS)-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aS,10aS)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aR,10aR)-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol
- 15 (4aR,10aR)-1-alil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aR,10aR)-1-prop-2-inil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aR,10aR)-1-*ciclo*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (4aR,10aR)-1-*ciclo*-butil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol  
 (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno
- 20 (6aR,10aR)-7-metil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[a]antraceno  
 (6aR,10aR)-7-etil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno  
 (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno  
 (4aR,10aR)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-il-éster de ácido acético  
 (4aS,10aS)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-il-éster de ácido acético
- 25 (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-il-éster de ácido 2,2-dimetilpropiónico  
 (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il-éster de ácido acético  
 (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il-éster de ácido acético
- 30 (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-il-éster de ácido 2,2-dimetilpropiónico

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto particular que cae en la fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más particularmente, la presente invención se refiere al compuesto, (6aR,10aR)-7-n-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno, caracterizado por que es el (6aR,10aR)-enantiómero esencialmente puro, en donde el exceso de (6aR,10aR)-enantiomérico es al menos 60%, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto radiomarcado de la invención y el uso del mismo en varios ensayos biológicos tales como estudios PET, estudios de unión *in vivo* y ensayos *in vitro*.

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso del compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento.

- 10 El compuesto de la invención, tanto como la base libre, o como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o como una composición farmacéutica, puede administrarse de cualquier forma adecuada, por ejemplo, de forma oral, bucal, sublingual, no oral o parenteral, y el compuesto puede presentarse en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, de forma oral en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, disoluciones o dispersiones, de forma no oral en forma de por ejemplo, parches transdérmicos o de forma parenteral en forma de dispersiones o disoluciones por inyección. En una realización, el compuesto de la invención se  
15 administra en forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuadamente como un comprimido o una cápsula.

El compuesto de la invención forma sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales también son parte de esta invención.

- 20 Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como se sabe bien en la técnica. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) y son conocidas por el experto. Ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y similares. Sales derivadas de ácidos orgánicos, tal como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoico e hidroxialcanodioico, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, pueden usarse  
25 también. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen por consiguiente el cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato,  $\alpha$ -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinnamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hippurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato,  
30 isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluensulfonato, xilenosulfonato, tartrato y similares.

- 35 Los métodos para la preparación de preparados farmacéuticos sólidos se conocen bien también en la técnica. Los comprimidos puede prepararse por consiguiente mezclando el ingrediente activo con adyuvantes, cargas y diluyentes ordinarios y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos conveniente. Ejemplos de adyuvantes, cargas y diluyentes comprenden celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de patata, lactosa, manitol, talco de sorbitol, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo tal como agentes colorantes, aromas, conservantes, etc. pueden usarse también  
40 con tal que sean compatibles con los ingredientes activos.

En particular, las formulaciones del comprimido según la invención pueden prepararse por compresión directa del compuesto de la invención en mezcla con adyuvantes o diluyentes convencionales. De forma alternativa, un granulado húmedo o un granulado fundido del compuesto de la invención, opcionalmente en mezcla con adyuvantes o diluyentes convencionales puede usarse para la compresión de comprimidos.

- 45 Las disoluciones del compuesto de la invención para inyecciones pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la disolución al volumen deseado, esterilización de la disolución y rellenando en ampollas o viales adecuados. Cualquier aditivo adecuado usado de forma convencional en la técnica puede añadirse, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes de solubilización, etc. De forma alternativa el ingrediente activo, por  
50 ejemplo, como la base libre puede disolverse en un aceite digerible o no digerible, mezclas de los mismos o

similares, para preparar una formulación de depósito intramuscular capaz de liberar el ingrediente activo durante un prolongado periodo de tiempo.

5 Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de la invención a usar en aplicaciones transdérmicas, tales como parches transdérmicos, pueden contener opcionalmente activadores de permeación para facilitar el paso del ingrediente activo a través de la piel.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización específica de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para administración no oral, tal como administración transdérmica, nasal, bucal, intramuscular o subcutánea.

15 En un aspecto adicional la invención proporciona el compuesto de la invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tal como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

En un aspecto adicional la invención proporciona el compuesto de la invención o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de psicosis, impotencia, fallo renal, fallo cardiaco o hipertensión.

20 En otro aspecto la invención proporciona el compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de incapacidad cognitiva en un mamífero.

En un aspecto aún adicional la invención proporciona el compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de síndrome de piernas inquietas (SPI) o trastorno de movimiento periódico de las extremidades (TMPE).

25 En un aspecto diferente la invención proporciona el compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de trastornos del movimiento, pobreza de movimiento, trastornos disquinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En aspectos separados la invención proporciona el compuesto de la invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de medicamentos, que están previstas para administración oral o para administración no oral.

30 En una realización específica de la invención el mamífero es un sujeto humano. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, calculada como la dosis diaria del compuesto de Fórmula (I) anterior como la base libre, está adecuadamente entre 0,01 y 125 mg/día, más adecuada entre 0,05 y 100 mg/día, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 y 50 mg/día.

En una realización específica la dosis diaria del compuesto de la invención está entre 1 y 10 mg/día.

35 En otra realización la dosis diaria del compuesto de la invención es menos que aproximadamente 1 mg/día.

En una realización separada la dosis diaria del compuesto de la invención es aproximadamente 0,1 mg/día.

En una realización adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0,001 mg a 125 mg del compuesto de la invención.

40 En una realización adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0,001 mg a 0,1 mg del compuesto de la invención.

En una realización adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0,01 mg a 1 mg del compuesto de la invención.

En una realización adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0,1 mg a 10 mg del compuesto de la invención.

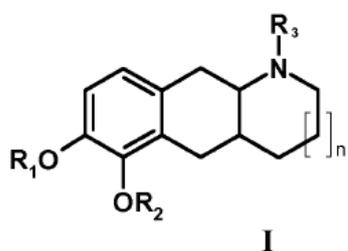
**Figuras**

5 Figura 1: Curva de respuesta a la dosis para la estimulación dependiente de la concentración de liberación de  $Ca^{2+}$  intracelular por dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas con hD5.

Figura 2: Estructura cristalina del ejemplo 2d2. La configuración absoluta se determinó por dispersión anómala del átomo de bromo "pesado".

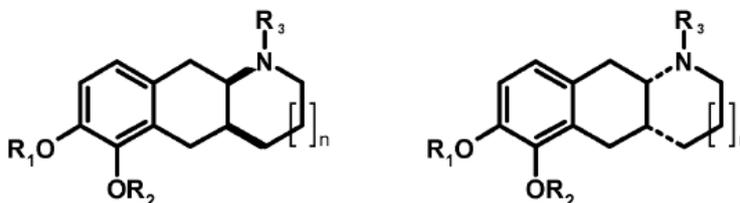
**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de la fórmula I contienen dos centros quirales (denotado con \* en la fórmula posterior)

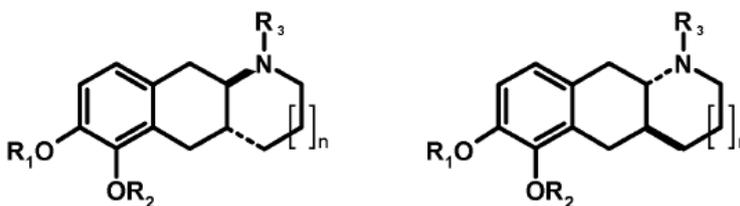


10

Los compuestos de fórmula I por lo tanto pueden existir en dos diferentes formas diastereoméricas, los isómeros *cis* y *trans*.

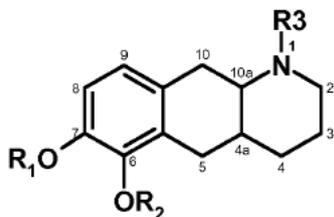


formas *cis* de los compuestos de fórmula I

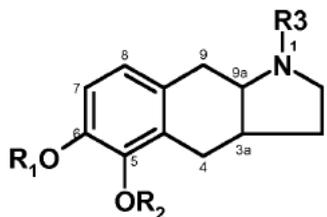


formas *trans* de los compuestos de fórmula I

Los átomos anulares de los compuestos de fórmula I se numeran como sigue:



Fórmula I, n = 1



Fórmula I, n = 0

Las formas diastereoméricas comprenden además dos formas enantioméricas cada una, lo que significa que los compuestos de Fórmula I existen en general como los enantiómeros (*R,R*), (*R,S*), (*S,S*) y (*S,R*) individuales.

5 Los compuestos de Fórmula I se han encontrado que se comportan como análogos de apomorfina oralmente activos, que los dejan potencialmente útiles en relación al tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades/trastornos, que responden favorablemente a una renovación dopaminérgica aumentada.

10 Una realización específica de la presente invención se refiere al compuesto de la invención o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar el conocimiento en un mamífero en un proceso de discapacidad cognitiva en donde el proceso se asocia con esquizofrenia. En otra realización de la invención el proceso se asocia con la enfermedad de Parkinson. En otra realización de la invención el proceso se asocia con demencia, tal como demencia por SIDA. En otra realización de la invención el proceso se asocia con un trastorno de ansiedad. En otra realización de la invención el trastorno se asocia con discapacidad de memoria asociada con la edad. En otra realización de la invención el trastorno se asocia con depresión, incluyendo depresión grave, en particular en la vejez. En otra realización de la invención el proceso se asocia con el uso de benzodiazepinas. En otra realización de la invención el proceso se asocia con el uso de antidepressivos tricíclicos. En otra realización de la invención el proceso se asocia con la enfermedad de Alzheimer. En otra realización de la invención el proceso se asocia con el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA). En otra realización de la invención el proceso se asocia con trastorno por estrés post-traumático (TEPT).

20 En una realización adicional la presente invención se refiere al compuesto de la invención o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de disquinesias en un mamífero.

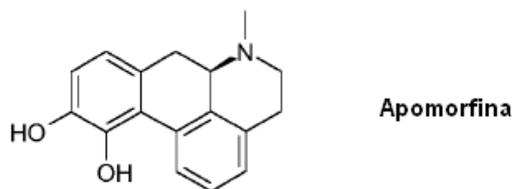
En otra realización la presente invención se refiere al compuesto de la invención o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de un mamífero que sufre de depresión, tal como depresión grave, trastorno bipolar o ansiedad.

25 Según la presente invención una interesante diferencia neurofarmacológica se ha encontrado entre los dos enantiómeros *trans* de catecolaminas no derivadas de Fórmula I ( $R_1$  y  $R_2 = H$ ), que se han preparado en forma enantioméricamente pura mediante un procedimiento de la actual invención. Se ha demostrado así que los enantiómeros (4aR,10aR) son potentes agonistas D1/D2 duales, con valores  $CE_{50} < 200$  nM [véase la Sección Experimental para una descripción de los ensayos *in vitro* usados], mientras las antípodos (4aS,10aS) son agonistas D1 mucho menos potentes, y solo representan agonismo D2 moderadamente fuerte.

30 Algunos de los enantiómeros (4aR,10aR) de los compuestos de Fórmula I se han probado además para la afinidad D5 y han probado ser agonistas D5 muy potentes con valores  $CE_{50} < 10$  nM.

35 Los compuestos racémicos de Fórmula I para los que  $n = 1$ ,  $R_1$  y  $R_2 =$  hidrógeno y  $R_3 =$  hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo se han descrito anteriormente [véase por ejemplo Cannon, Lee, Beres, Goldman; J. Heterocycl. Chem.; 17, 1633 (1980)], y su actividad dopaminérgica se ha tratado [véase por ejemplo, Bradbury, Costall, Naylor; Neuropharmacology 23(9), 1025 (1984); Bradbury, Cannon, Costall, Naylor; Eur. J. Pharmacol. 105(1-2), 33 (1984)]. El compuesto racémico de Fórmula I para el que  $n = 1$ ,  $R_1$  y  $R_2 =$  hidrógeno y  $R_3 =$  etilo se ha presentado para estimular los receptores tanto D1 como D2 [Itoh, Goldman, Keabain; Eur. J. Pharmacol., 108(1), 99 (1985)]. Sin embargo, ninguno de estos documentos de la técnica anterior trata la enantioselectividad de los compuestos de Fórmula I, o las diferentes selectividades obtenidas *in vitro* frente a *in vivo*.

Como se menciona anteriormente, el compuesto Apomorfina se usa habitualmente de forma clínica en terapia de EP. La apomorfina es un agonista tipo D1/tipo D2 mixto:



5 Cuando los compuestos de fórmula I se prueban *in vitro* e *in vivo* por su efecto en los receptores D1 y D2, sus perfiles farmacológicos son muy diferentes de los de la Apomorfina (véase la Sección Experimental para detalles).

Se ha demostrado que la relación de selectividad D1/D2 para las catecolaminas no derivadas de Fórmula I ( $R_1$  y  $R_2 = H$ ) cambia dramáticamente cuando se comparan las medidas *in vitro* con *in vivo*. En los ensayos *in vitro*, estos compuestos son significativamente más potentes en los receptores D2 que en los receptores D1 (típicamente con una relación de ~100). Sin embargo, la relación *in vivo* se desplaza hacia una selectividad de 2-10 veces. Así, es evidente que una extrapolación de datos *in vitro* a la situación *in vivo* no puede hacerse para los compuestos de fórmula I.

10

Como se menciona anteriormente, la información actualmente disponible soporta la hipótesis de que un agonista tipo D1 (sea selectivo para cualquier subtipo o un agonista D1/D5 mixto) podría tener aplicaciones importantes en el tratamiento de discapacidad cognitiva en por ejemplo, psicosis, EP, y enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Huntington. Este bien sería el caso también para agonistas D1/D2 de acción dual, tal como los compuestos de Fórmula I.

15

Se describen en esta memoria enantiómeros (4aR,10aR) esencialmente puros de compuestos de Fórmula I en donde  $n=1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno y  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, alilo y propargilo.

20 Se describen en esta memoria además enantiómeros (4aR,10aR) esencialmente puros de compuestos de la Fórmula I en donde  $n=1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno y  $R_3$  es *n*-propilo.

Se describen en esta memoria enantiómeros (4aR,10aR) esencialmente puros de compuestos de Fórmula I en donde  $n=1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno y  $R_3$  es metilo.

25 Se describen en esta memoria enantiómeros (4aR,10aR) esencialmente puros de compuestos de Fórmula I en donde  $n=1$ .

La invención también se refiere al compuesto de la invención a usar como un ligando PET o como un intermedio del mismo. La radiomarca deseada puede introducirse mediante el uso de precursores radiomarcados, que incluyen precursores  $^{11}\text{C}$ -marcados tales como yoduro de [ $^{11}\text{C}$ ]metilo, triflato de [ $^{11}\text{C}$ ]metilo, etc. El compuesto puede marcarse también con  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$  o. En una realización específica de la invención se proporciona por lo tanto una forma radiomarcada del compuesto de la invención en que la radiomarca se selecciona de  $^{11}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{F}$  o  $^{123}\text{I}$ .

30

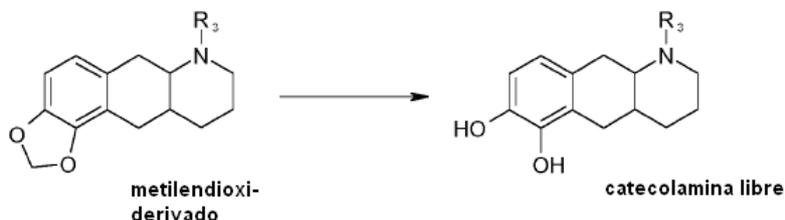
Se describe en esta memoria la base libre de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, o una composición farmacéutica del mismo y los usos como se describen en esta memoria, en donde el compuesto de Fórmula I tiene un exceso *trans*-diastereomérico de al menos 10% (exceso *trans*-diastereomérico del 10% significa que la relación del diastereoisómero *trans* al *cis* es 55:45 en la mezcla en cuestión), al menos 25%, al menos 50%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, preferiblemente al menos 98%.

35

Se describe en esta memoria además la base libre de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, o una composición farmacéutica del mismo y los usos como se describen en esta memoria, en donde el compuesto de Fórmula I tiene un exceso enantiomérico de al menos 10% (por ejemplo, exceso enantiomérico del 10% para un compuesto de Fórmula I que tiene configuración (4aR,10aR) significa que la relación entre los enantiómeros (4aR,10aR) y (4aS,10aS) es 55:45 en la mezcla en cuestión), al menos 25%, al menos 50%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, preferiblemente al menos 98%.

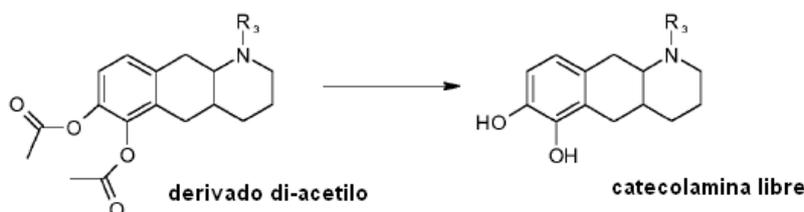
40

Se describen en esta memoria compuestos de Fórmula I en donde el resto catecol está enmascarado como un derivado de profármaco de metilendioxi (MDO), que puede escindirse *in vivo* (lo más probablemente por metabolismo *in vivo*) para generar las catecolaminas activas (ejemplificado a continuación por n=1):



- 5 Se describen en esta memoria por consiguiente compuestos de Fórmula I en donde  $R_1$  y  $R_2$  se condensan y forman un grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ).

Se describen en esta memoria también dichos compuestos de Fórmula I en donde el resto catecol se enmascara como un derivado di-éster que puede escindirse también *in vivo* para generar las catecolaminas activas (ejemplificadas a continuación para n=1, y  $R_1$  y  $R_2$  = acetilo):



- 10 Se describen en esta memoria además derivados di-éster asimétricos de los compuestos de Fórmula I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  son dos sustituyentes diferentes. Se describen en esta memoria también compuestos en donde  $R_1$  y  $R_2$  se condensan y forman un grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ), de manera que se produce un di-éster cíclico (un carbonato).

- 15 Se describen además en esta memoria *trans*-diastereoisómeros esencialmente puros de compuestos de Fórmula I en donde n=0,  $R_1$  y  $R_2$  están condensados y forman un grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ), y  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, etilo, n-propilo.

Se describen en esta memoria también enantiómeros (4aR,10aR) esencialmente puros de compuestos de Fórmula I en donde n=1,  $R_1$  y  $R_2$  están condensados y forman un grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ), y  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y n-propilo.

- 20 Se describen en esta memoria compuestos de Fórmula I en donde  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y n-propilo y al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es alcanilo  $\text{C}_{1-6}$ , o al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es benzoilo, o al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es fenilacetilo.

- 25 Se describen en esta memoria además *trans*-diastereoisómeros esencialmente puros de Fórmula I en donde  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y n-propilo y al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es alcanilo  $\text{C}_{1-6}$  tal como pivaloilo, o al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es benzoilo, o al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es fenilacetilo.

Se describen en esta memoria también enantiómeros (4aR,10aR) esencialmente puros de Fórmula I en donde  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y n-propilo y al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es alcanilo  $\text{C}_{1-6}$  tal como pivaloilo, o al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es benzoilo, o al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es fenilacetilo.

- 30 En el presente contexto, en particular para los usos farmacéuticos, se entiende que cuando se especifica que el compuesto de Fórmula (I) es esencialmente enantiomérica o diastereoméricamente puro, entonces el compuesto es relativamente estereoquímicamente puro, preferiblemente el exceso enantiomérico o diastereomérico es al menos 60%, al menos 70% y más preferiblemente al menos 80% (exceso enantiomérico del 80% significa que la relación de por ejemplo (4aR,10aR) a (4aS,10aS) es 90:10 en la mezcla en cuestión), al menos 90%, al menos 96% o preferiblemente al menos 98%.

## Sección experimental

### Métodos generales

- Los datos de LC/MS analítico se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. La pureza se determinó por integración de las trazas UV (254 nm) y ELSD. Los instrumentos de MS son de PESCiex (API), equipados con fuente APPI y operados en modo ión positivo. Los tiempos de retención en la traza UV (TR) se expresan en min. El disolvente A estaba hecho de 0,05% de TFA en agua, mientras el disolvente B estaba hecho de 0,035% de TFA y 5% de agua en acetonitrilo. Se han usado varios métodos diferentes:
- 5
- Método 14: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30 mm, 3,5  $\mu$ m (Symmetry, Waters). Temperatura de la columna: ta. Gradiente: fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 2 mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L. Gradiente: 10% de B en A a 100% de B durante 4 min después 10% de B en A durante 1 min. Tiempo de marcha total: 5 min.
- 10
- Método 17: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30 mm, 4  $\mu$ m (Phenomenex Synergi Hydro). Temperatura: ta. Gradiente: fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 2 mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L. Gradiente: 2% de B en A a 100% de B durante 4 min después 10% de B en A durante 1 min. Tiempo de marcha total: 5 min.
- 15
- Método 25: API 150EX y sistema Shimadzu LC10AD/SLC-10A LC. Columna: dC-18 4,6x30 mm, 3  $\mu$ m (Atlantis, Waters). Temperatura de la columna: 40°C. Gradiente: fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 2% de B en A a 100% de B durante 2,4 min después 2% de B en A durante 0,4 min. Tiempo de marcha total: 2,8 min.
- 20
- Método 101: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30 mm, 3,5  $\mu$ m (Symmetry, Waters). Temperatura de la columna: 60°C. Gradiente: fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 10% de B en A a 100% de B durante 2,4 min después 10% de B en A durante 0,4 min. Tiempo de marcha total: 2,8 min.
- 25
- Método 102: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: dC-18 4,6x30 mm, 3  $\mu$ m (Atlantis, Waters). Temperatura de la columna: 40°C. Gradiente, fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 2% de B en A a 100% de B durante 2,4 min después 2% de B en A durante 0,4 min. Tiempo de marcha total: 2,8 min.
- 30
- Método 111: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30 mm, 3,5  $\mu$ m (Symmetry, Waters). Temperatura de la columna: 60°C. Gradiente, fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L (1 micro-L inyectado en la columna). Gradiente: 10% de B en A a 100% de B durante 2,4 min después 10% de B en A durante 0,4 min. Tiempo de marcha total: 2,8 min.
- 35
- Método 314: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30 mm, 3,5  $\mu$ m (Symmetry, Waters). Temperatura de la columna: ta. Flujo 2 mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L. Gradiente: 10% de B en A durante 4 min después 100% de B durante 0,1 min después 10% de B por A en 0,9 min. Tiempo de marcha total: 5,0 min.
- 40
- Método 23 SUN: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30 mm, 3,5  $\mu$ m (Sunfire, Waters). Temperatura de la columna: 40°C. Gradiente, fase inversa con apareamiento iónico. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 10% de B en A a 100% de B durante 2,4 min después 10% de B en A durante 0,4 min. Tiempo de marcha total: 2,8 min.
- La purificación por LC/MS preparativa se realizó en el mismo instrumento con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50x20 mm YMC ODS-A con tamaño de partícula de 5  $\mu$ m. Método: elución a gradiente lineal con 80% de A a 100% de B en 7 min y con un caudal de 22,7 mL/min. La recogida de fracción se realizó por detección por MS de flujo dividido.
- 45
- Las reacciones de hidrogenación se realizaron usando o bien un agitador Parr estándar o un instrumento Endavour de Argonaut. En todos los casos, se usó baja presión (presión de hidrógeno de 1-5 bar).

El término “cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano)” tiene el siguiente significado: el compuesto a purificar se disolvió normalmente en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en una columna pre-empaquetada con gel de sílice y se eluyó usando una mezcla de EtOAc y heptano, o bien en un modo isocrático o con un gradiente tal como 0-100% de EtOAc en heptano. Un ejemplo de una columna cargada con gel de sílice usada es “COLUMNAS ISOLUTE SPE” [por ejemplo 20 g de FLASH Si 70 ml de International sorbent technology]. De forma alternativa, se realizaron purificaciones cromatográficas manuales clásicas usando gel de sílice [por ejemplo, Machery-Nagel 60 M; 0,04-0,063 mm, malla de 230-400] con identificación de compuesto por análisis TLC estándar realizada en platos de aluminio pre-recubiertos con gel de sílice [por ejemplo, Merck 60 F<sub>254</sub>]. Los compuestos se visualizaron mediante iluminación usando una lámpara UV (254 nm) o por carbonización después de sumergirse en una disolución de molibdato de amonio (6,25 g) y sulfato de cerio (IV) (2,5 g) en ácido sulfúrico acuoso al 10% (250 mL).

Las reacciones aceleradas por microondas se realizaron en viales reactor de microondas sellados. Los experimentos se realizaron en un Sintetizador Smith de Personal Chemistry.

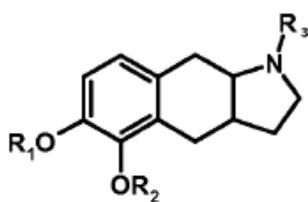
El término “liofilizado” se refiere al secado por congelación de un material usando un instrumento Christ Alpha 2-4 LSC de WWR International.

Los términos “(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) seco” y “(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) seco” se refieren a la eliminación de agua de fases orgánicas mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seco, respectivamente, seguido por agitación durante una cantidad apropiada de tiempo para asegurar un procedimiento efectivo de secado. Después el sólido se elimina por filtración y el filtrado se concentra típicamente *al vacío* (véase a continuación).

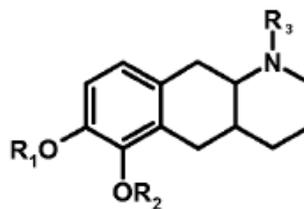
El término “concentrado *al vacío*” tiene el siguiente significado: los compuestos volátiles se eliminaron de la mezcla usando un evaporador rotatorio estándar a presión reducida. El término “seco *al vacío* a 40°C” se refiere al uso de un horno de vacío estándar calentado a 40°C conectado a una bomba de aceite. El término “seco *al vacío*” se refiere a un procedimiento de secado en que el material a secar se coloca en un matraz conectado directamente a una bomba de aceite durante un periodo de tiempo suficiente para eliminar los componentes volátiles.

Las determinaciones de estructura cristalina por rayos X se realizaron como sigue. El cristal de los compuestos se enfrió a 120 K usando un sistema refrigerante de gas nitrógeno Cryostream. Los datos se recogieron en un difractor SMART Platform de Siemens con un detector sensible de área CCD. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y se refinaron por mínimos cuadrados de matriz completa frente a  $F^2$  de todos los datos. Los átomos de hidrógeno en las estructuras podrían encontrarse en los mapas de diferencia de densidad electrónica. Los átomos que no son hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Todos los átomos de hidrógeno estuvieron en posiciones calculadas usando un modelo de silla con O-H = 0,84, C-H = 0,99-1,00, N-H = 0,92-0,93 Å. Para todos los átomos de hidrógeno se fijaron los parámetros térmicos [ $U(H) = 1,2 U$  para átomo unido]. Los parámetros  $x$  de Flack están en el intervalo de 0,0(1)-0,05(1), que indica que las estructuras absolutas son correctas. Los programas usados para la recogida de datos, la reducción de datos y la absorción fueron SMART, SAINT y SADABS [cf. “SMART y SAINT, Software de Control e Integración del Detector de Área”, Versión 5.054, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (1998), Sheldrick “SADABS, Programa para la Corrección Empírica de Datos de Detector de Área” Versión 2.03, Universidad de Göttingen, Alemania (2001)]. El programa SHELXTL [cf. Sheldrick “SHELXTL, Programas de Determinación de Estructura”, Versión 6.12, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (2001)] se usó para resolver las estructuras y para gráficos moleculares.

Métodos sintéticos generales para estructuras de Markush Ia y Ib.

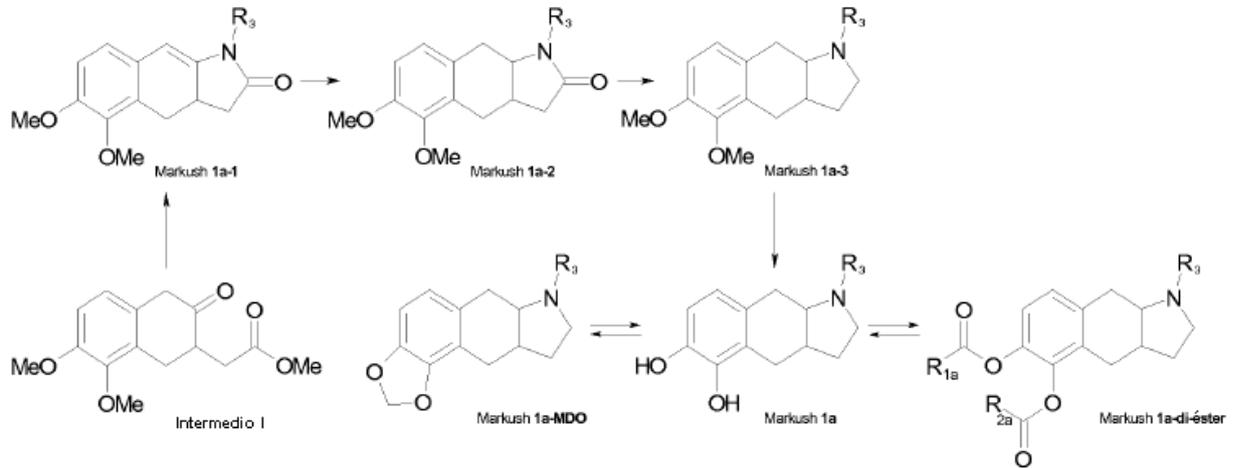


Markush Ia



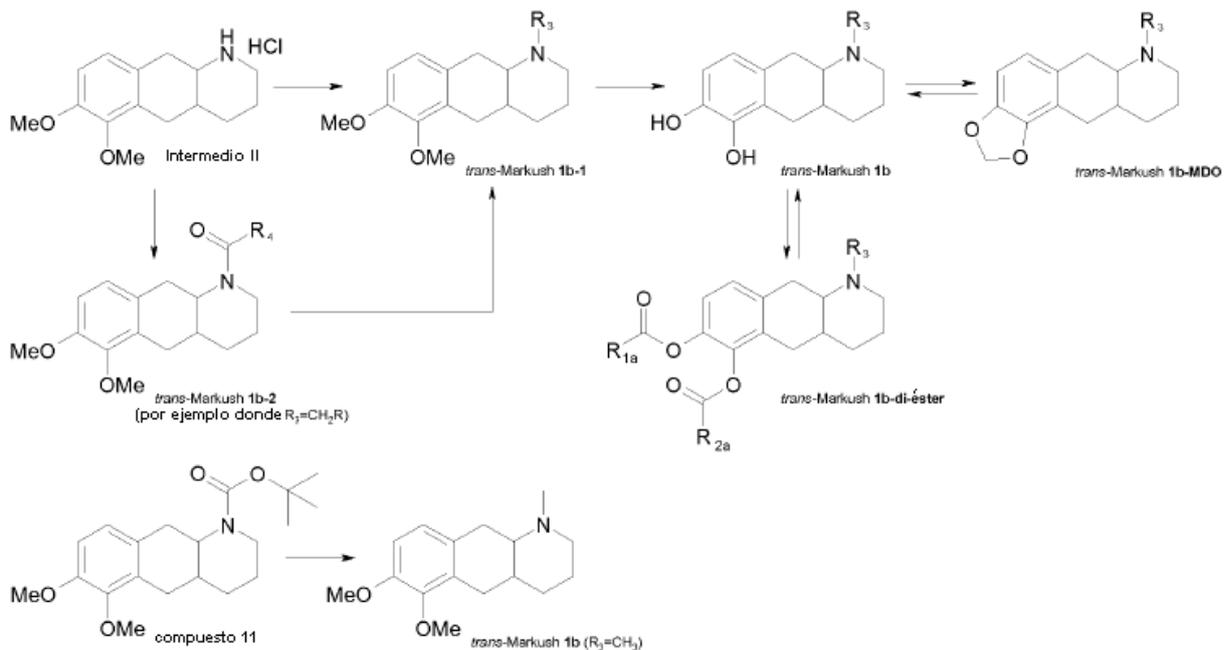
Markush Ib

Estructura de Markush 1a

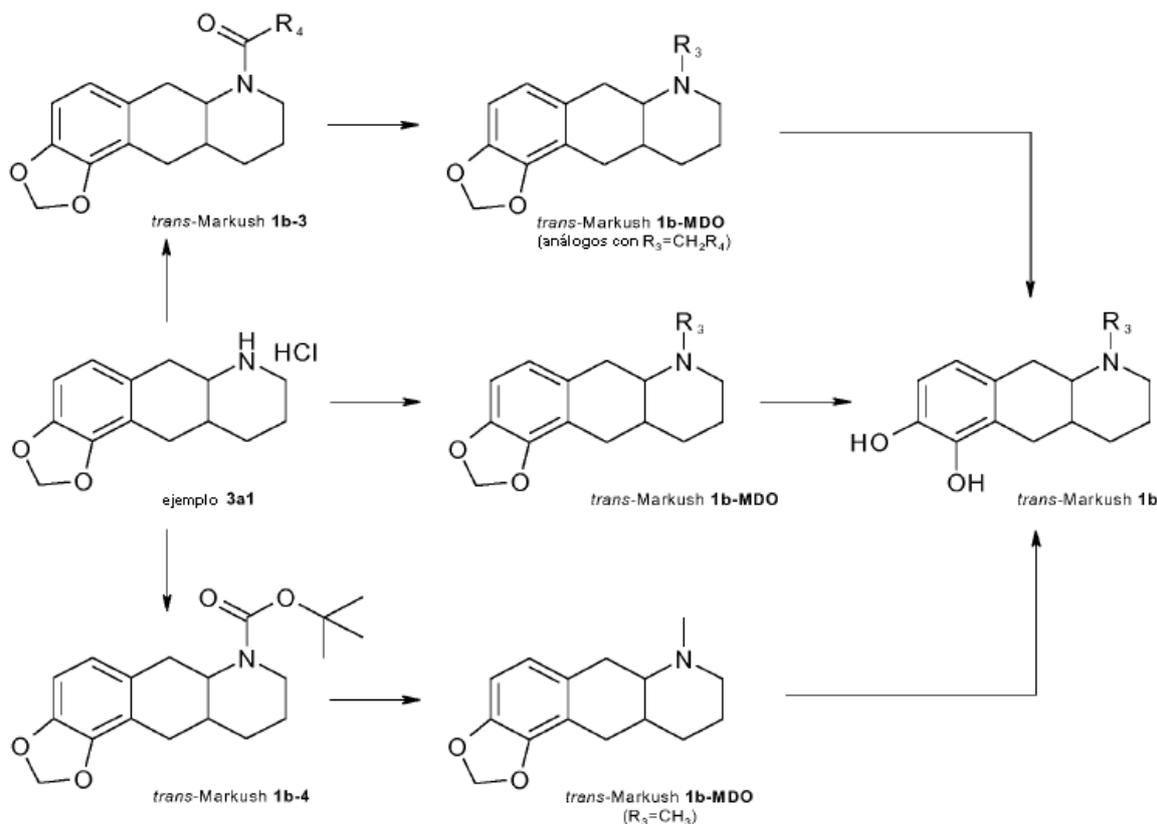


- Partiendo del intermedio I, cuya síntesis se describe en esta memoria, la condensación con amina primaria  $R_3NH_2$  da Markush 1a-1 bajo las condiciones en esta memoria para la síntesis de compuesto 25 a partir del intermedio I. La reducción de Markush 1a-1 con LAH proporciona Markush 1a-2, por ejemplo, bajo las condiciones en esta memoria para la síntesis de compuestos 13 y 14. Después de la separación de la mezcla *cis/trans*, ambos diastereómeros pueden tratarse con HBr al 48% o un reactivo relacionado para escindir los grupos metoxi para suministrar Markush 1a, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 1a1. Reacción adicional de Markush 1a con  $CH_2ClBr$  o un reactivo relacionado en presencia de base para dar Markush 1a-MDO por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 3b1. El Markush 1a-MDO resultante puede convertirse de nuevo a Markush 1a mediante tratamiento con  $BCl_3/(n\text{-butil})_4NI$  o un reactivo relacionado. Markush 1a puede convertirse a Markush 1a-di-éster por tratamiento con el(los) cloruro(s) ácido(s) apropiado(s) en TFA para dar Markush 1a-di-éster por ejemplo como se describe en esta memoria para la síntesis del ejemplo 4a1. Este material puede hidrolizarse a Markush 1a.

15 Estructura de Markush 1b

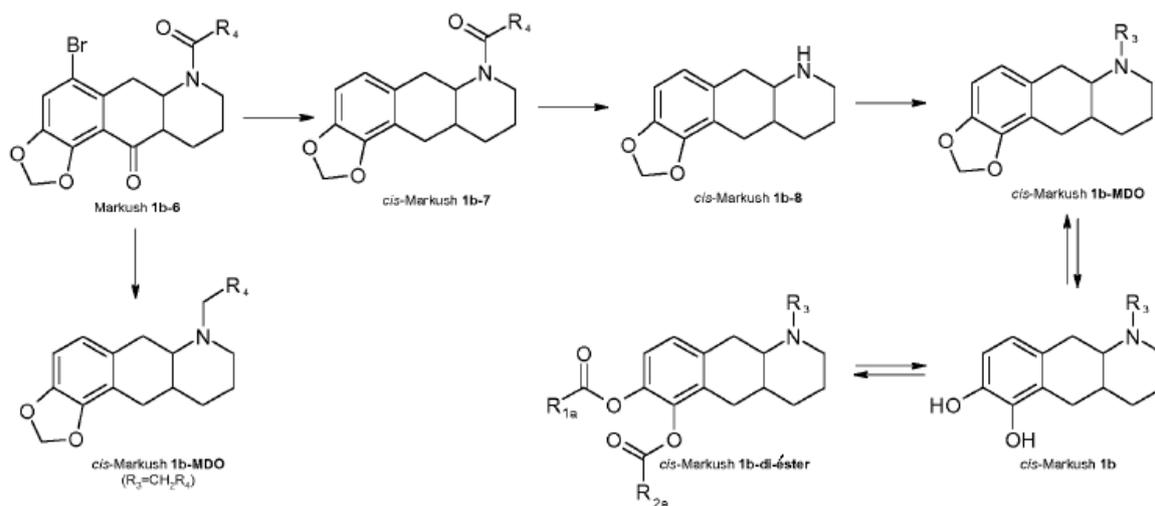


Partiendo del intermedio II con configuración *trans*, cuya síntesis se describe en esta memoria (la serie enantiomérica puede prepararse a partir del intermedio III cuya síntesis se describe también en esta memoria), la *N*-alquilación directa, por ejemplo, bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2f1 o aminación reductora, por ejemplo, bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2h1, puede usarse para obtener *trans*-Markush 1b-1. Esta catecolamina enmascarada puede desprotegerse bajo condiciones estándar mediante tratamiento con HBr al 48%, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 2c1 o por reacción con BBr<sub>3</sub>, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2g1 para dar *trans*-Markush 1b. Puede aplicarse una reacción adicional con CH<sub>2</sub>ClBr o un reactivo relacionado en presencia de base para dar *trans*-Markush 1b-MDO, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 3b1. El *trans*-Markush 1b-MDO resultante puede convertirse de nuevo a *trans*-Markush 1b por tratamiento con BCl<sub>3</sub>/(*n*-butil)<sub>4</sub>Nl o un reactivo relacionado. Una estrategia alternativa implica la acilación del intermedio II a *trans*-Markush 1b-2 que puede reducirse a *trans*-Markush 1b-1 con LAH o un reactivo relacionado, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 2e1 para llegar a *trans*-Markush 1b y análogos de *trans*-Markush 1b-MDO en que R<sub>3</sub> puede definirse como CH<sub>2</sub>R. El tratamiento de *trans*-Markush 1b con el(los) cloruro(s) de ácido(s) apropiado(s) en TFA pueden usarse para preparar *trans*-Markush 1b-di-éster, por ejemplo como se describe en esta memoria para la síntesis del ejemplo 4a1. Estos di-ésteres de *trans*-Markush 1b-di-éster pueden hidrolizarse a las catecolaminas parentales *trans*-Markush 1b. Las moléculas *trans*-Markush 1b en que R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub> pueden prepararse a partir del compuesto 11 (usando sus enantiómeros puros compuesto 11A y compuesto 11B pueden usarse para preparar productos ópticamente) por tratamiento con LAH o un reactivo relacionado, por ejemplo, bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 2b1; posteriormente el *trans*-Markush 1b-1 resultante se transforma a *trans*-Markush 1b, *trans*-Markush 1b-MDO o *trans*-Markush 1b-di-éster como se describe anteriormente.



Partiendo del ejemplo 3a1 con configuración *trans*, cuya síntesis a partir del intermedio II se describe en esta memoria (la serie enantiomérica puede prepararse a partir del intermedio III cuya síntesis se describe también en esta memoria), la *N*-alquilación directa, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2f1 o la aminación reductora, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2h1, pueden usarse para obtener *trans*-Markush 1b-

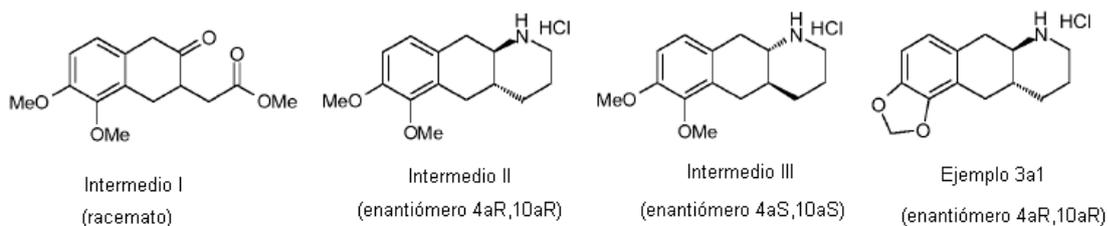
- 5 MDO. Una estrategia alternativa implica la acilación del ejemplo 3a1 a *trans*-Markush 1b-3, que puede reducirse con LAH o un reactivo relacionado, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2e1 para llegar a análogos de *trans*-Markush 1b-MDO en que  $R_3$  puede definirse como  $CH_2R_4$ . Además, el ejemplo 3a1 puede estar Boc-prottegido, por ejemplo bajo las condiciones presentadas en esta memoria para la síntesis del compuesto 8 para proporcionar *trans*-Markush 1b-4, que puede reducirse con LAH o un reactivo relacionado para llegar a análogos de *trans*-Markush 1b-MDO en que  $R_3=CH_3$ . Por el tratamiento de *trans*-Markush 1b-MDO con por ejemplo  $BCl_3/(n\text{-butil})_4NI$  puede usarse para dar *trans*-Markush 1b.



- 10 Partiendo de Markush 1b-6 (para una síntesis de dicho compuesto, véase la descripción de la síntesis del compuesto 25 en esta memoria), puede usarse el tratamiento con por ejemplo Pd/C y gas hidrógeno para obtener *cis*-Markush 1b-7. La escisión del grupo amida puede proporcionar *cis*-Markush 1b-8. La *N*-alquilación directa, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2f1 o aminación reductora, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la conversión del intermedio II al ejemplo 2h1, pueden usarse para obtener *cis*-Markush 1b-MDO. Como para la serie *trans* descrita anteriormente, puede usarse el tratamiento con por ejemplo  $BCl_3/(n\text{-butil})_4NI$  para dar *cis*-Markush 1b, que puede convertirse de nuevo a *cis*-Markush 1b-MDO por reacción con  $CH_2ClBr$  o un reactivo relacionado en presencia de base para dar *cis*-Markush 1b-MDO, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del ejemplo 3b1. El tratamiento del material de *cis*-Markush 1b con el(los) cloruro(s) de ácido(s) apropiado(s) en TFA puede usarse para preparar *cis*-Markush 1b-di-éster, por ejemplo como se describe en esta memoria para la síntesis de ejemplo 4a1. Estos di-ésteres pueden hidrolizarse a las catecolaminas parentales *cis*-Markush 1b. La reducción de *cis*-Markush 1b-8 puede usarse para preparar análogos de *cis*-Markush 1b-MDO en que  $R_3$  pueden definirse como  $CH_2R_4$  como se describe en esta memoria.
- 15
- 20

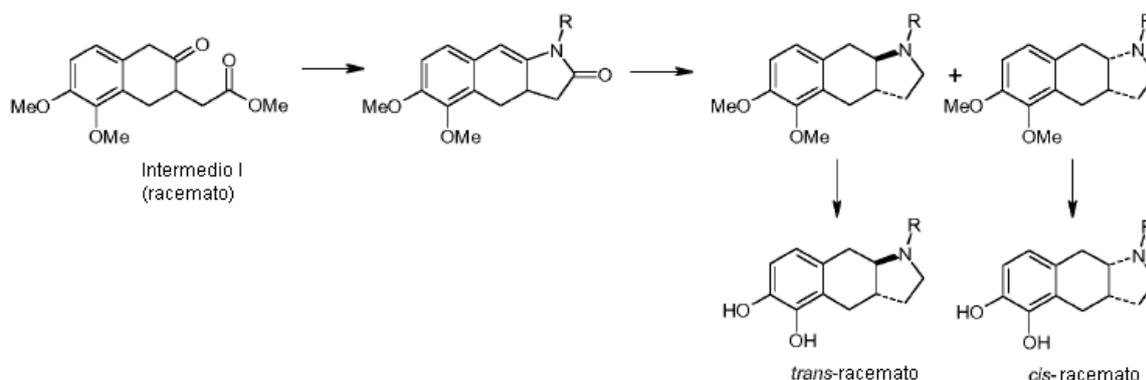
Intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula I

Los intermedios siguientes son útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I:



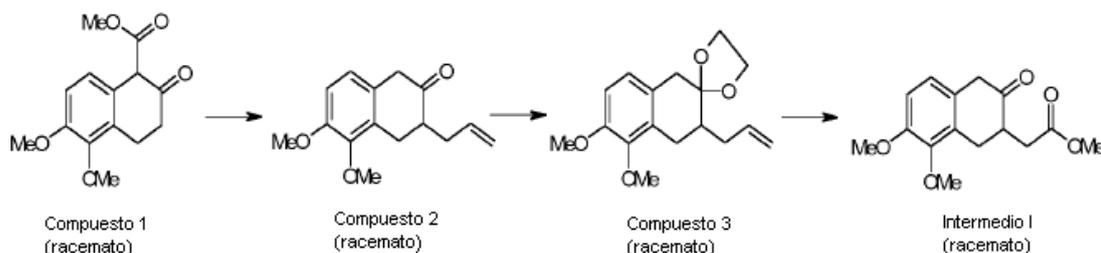
- 25 En las siguientes secciones los métodos sintéticos generales para la preparación de los intermedios se presentarán seguidos por ejemplos específicos.

Procedimiento general para la preparación de benzo[f]indol-catecolaminas



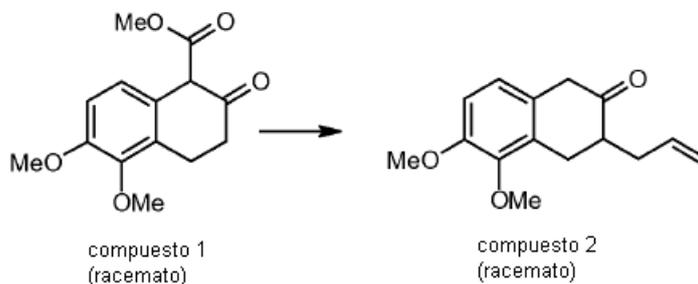
5 El intermedio I, cuya síntesis se describe en esta memoria, se hace reaccionar con una amina primaria y la enamina-lactama resultante se reduce después por alano y después borohidruro sódico. Esto produce una mezcla de las benzo[f]indol-catecolaminas protegidas *cis/trans*. Estos diastereómeros se separan, por ejemplo mediante la cromatografía en gel de sílice [para un ejemplo de una síntesis estrechamente relacionada, véase: Lin, Haadsma-Svensson, Phillips, Lahti, McCall, Piercey, Schreur, von Voigtlander, Smith, Chidester; J. Med. Chem., 36(8), 1069 (1993)]. La catecolamina enmascarada se libera por ejemplo por tratamiento con HBr al 48% o con BBr<sub>3</sub>.

Preparación del intermedio I



10

3-Alil-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona racémico (compuesto 2)



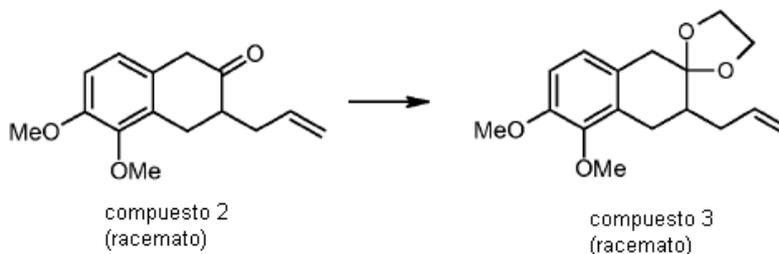
15

20

Una disolución de metiléster de ácido 5,6-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico racémico (6,60 g) [compuesto 1; preparado como se describe en Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416 (2002)] en THF (25 mL) se añadió en gotas a una disolución de LDA (27 mL, 2M en THF/heptano/etilbenceno) en THF (125 mL) a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante 1,5 h. Se añadió bromuro de alilo (3,44 mL) y la disolución se agitó a ta toda la noche. Se añadieron Et<sub>2</sub>O (300 mL) y HCl 1 M (300 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El aceite residual se disolvió en DMSO (25 mL) y agua (2,5 mL) y se añadió LiCl (1 g). La mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 0,5 h y después se enfrió a ta. Se añadieron EtOAc (250 mL) y agua (250 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (125 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron

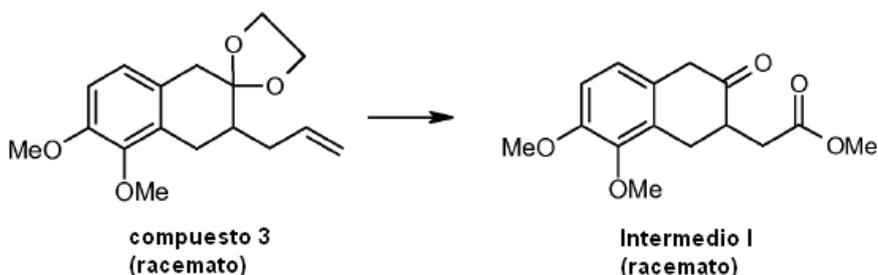
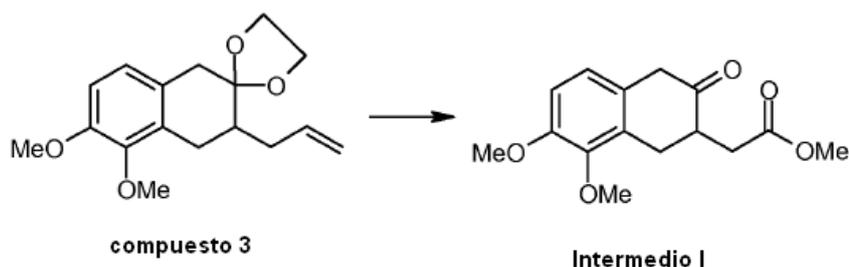
*al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar 2,55 g de compuesto 2 como un sólido blanco.

3'-Alil-5',6'-dimetoxi-3',4'-dihidro-1'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-naftaleno] racémico (compuesto 3)



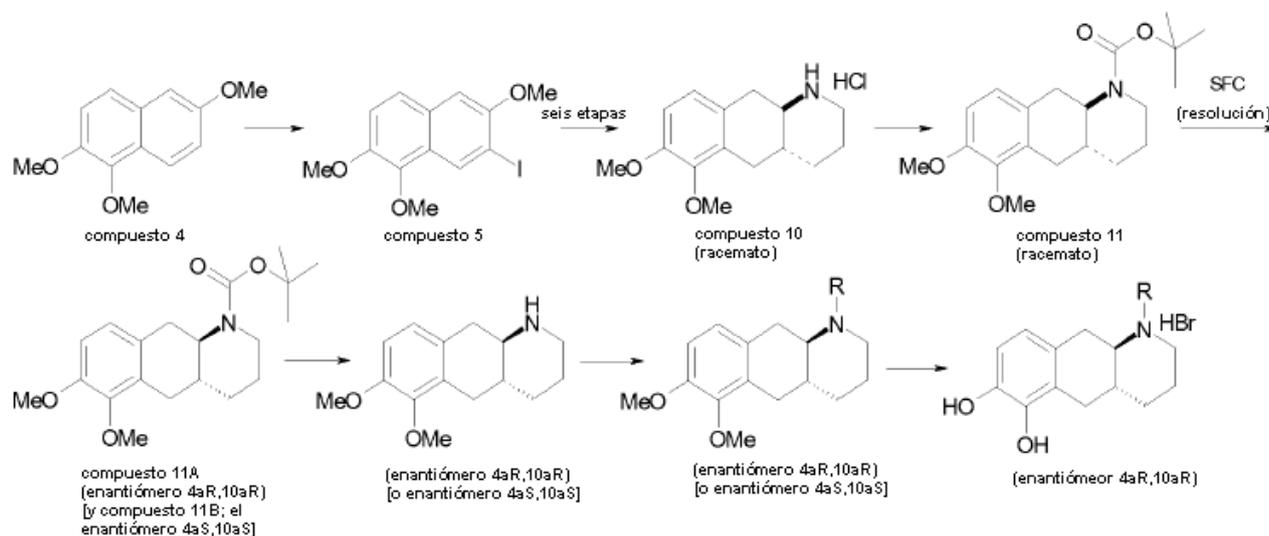
- 5 Se añadieron  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$  (4,53 mL), etilenglicol (5,68 mL) y PTSA (20 mg) a una disolución agitada de compuesto 2 (2,55 g) en DCM (45 mL). La disolución se agitó a ta durante 4,5 h, y después se apagó añadiendo  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (45 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar 2,52 g de compuesto 3 como un aceite.

3-Alil-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona racémico (intermedio I)



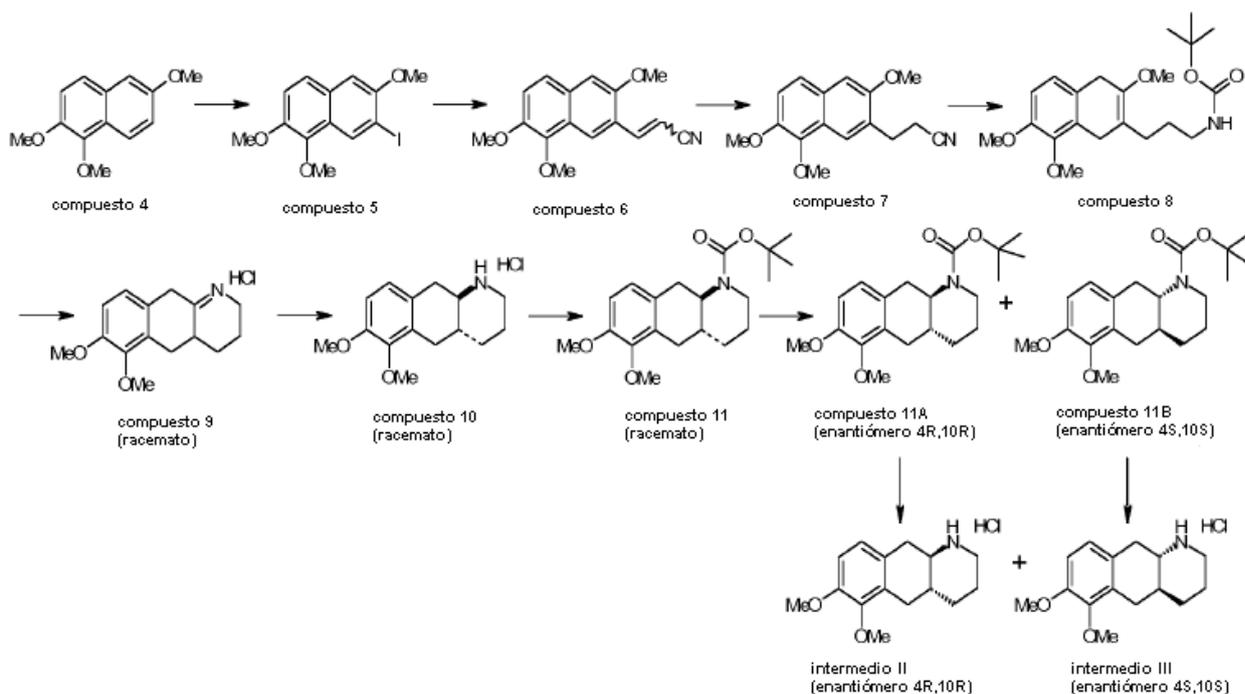
- 10
- Se añadió  $\text{KMnO}_4$  (4,75 g) a una disolución agitada de  $\text{NaIO}_4$  (98 g) en agua (1,7 L) a ta. La disolución se agitó durante 0,5 h después de lo que  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,7 g) y la disolución se agitó durante unos 5 min adicionales. Se añadió una disolución de compuesto 3 (14,8 g) en alcohol de *t*-butilo (500 mL). La disolución se agitó 3 h y después se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió sulfito de hidrógeno y sodio (disolución acuosa al 38-40%) en gotas durante 0,5 h. Se añadió DCM (1 L) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más DCM (0,4 L) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron *al vacío* para producir 11,3 g de un aceite oscuro. Este material se disolvió en acetonitrilo (225 mL) y se añadió una disolución de  $\text{AcCl}$  (37 mL) en MeOH (190 mL). La disolución se agitó 5 min a ta y después se mantuvo a 4°C toda la noche, y después se agitó 2 h a ta. Se añadió agua (45 mL) y la disolución se agitó durante 3 h después de lo cual se concentró *al vacío*.
- 15
- 20 El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar 3,62 g de intermedio I como un aceite.

Procedimiento general para la preparación de benzo[g]quinolin-catecolaminas



La litiación regioselectiva de 1,2,6-trimetoxinaftaleno [que puede prepararse como se describe en Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416 (2002)] seguido por tratamiento con I<sub>2</sub>, por ejemplo bajo las condiciones descritas en esta memoria para la síntesis del compuesto 5, proporciona un sustrato para un acoplamiento de Heck con acrilonitrilo siguiendo un procedimiento de bibliografía para un compuesto íntimamente relacionado [Mellin, Hacksell; Tetrahedron, 43(22), 5443 (1987)]. Después de unas cinco etapas adicionales como se describe en esta memoria es posible obtener el intermedio II clave. Este material puede resolverse usando SFC en una escala preparativa. Los dos enantiómeros se desprotegen entonces, y el átomo de nitrógeno se funcionaliza usando o bien alquilación directa, aminación reductora, o una acilación/reducción de dos etapas. Finalmente, la catecolamina enmascarada se libera bajo condiciones estándar mediante tratamiento con HBr al 48% o con BBr<sub>3</sub>.

Preparación de intermedios II y III



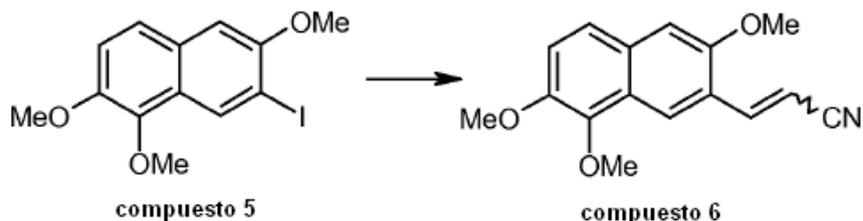
7-Yodo-1,2,6-trimetoxi-naftaleno (compuesto 5)



5 A una disolución agitada de compuesto 4 (26,2 g; preparado como se describe en Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416 (2002)) en THF seco (200 mL) bajo argón y a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió lentamente *s*-butil-litio (1,2 M en ciclohexano, 110 mL). La disolución se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Una disolución de yodo (30,5 g) en THF seco (50 mL) se añadió durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante se agitó entonces durante otros 10 min a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (100 mL), agua (240 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (240 mL). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de sulfito sódico al 10% (100 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó destilando el material de partida sin reaccionar. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir un material sólido impuro, que se purificó por precipitación desde EtOAc/heptano proporcionando 11,46 g de compuesto 5.

10

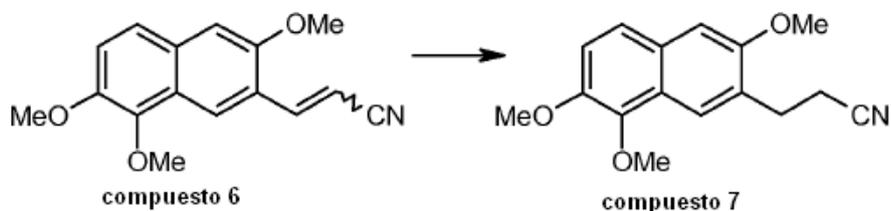
(*E/Z*)-3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-il)-acrilonitrilo (compuesto 6)



15 A una suspensión de compuesto 5 (3,41 g) en acetonitrilo seco (10,7 mL) en un vial de reactor de microondas se añadió acrilonitrilo (1,19 mL),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (73 mg) y trietilamina (1,48 mL). El vial se selló, y la mezcla se calentó durante 40 min a  $145^{\circ}\text{C}$  bajo irradiación de microondas. Este procedimiento se llevó a cabo dos veces más (usando un total de 10,23 g de compuesto 5). Las mezclas de reacción en bruto se combinaron y el catalizador se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 mL) y HCl 2M (150 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El material en bruto (7,34 g) se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir 5,23 g de compuesto 6 como una mezcla de isómeros de olefina.

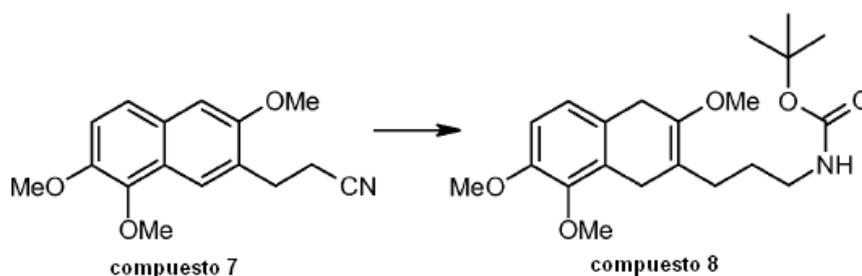
20

3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-il)-propionitrilo (compuesto 7)



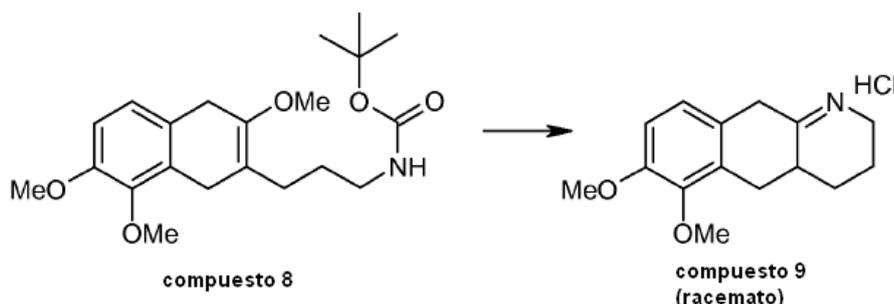
25 El compuesto 6 (5,23 g) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (15 mL) y EtOH al 99% (100 mL). Se añadió Pd/C al 10% (0,8 g) y la disolución se hidrogenó durante 45 min bajo una presión de hidrógeno de 3 bar usando un agitador Parr. El catalizador se filtró, y el filtrado se pasó a través de un pequeño tapón de gel de sílice (eluyente: etanol al 99%). Rendimiento: 4,91 g de compuesto 7 como un sólido blanco.

*t*-Butiléster de ácido [3-(3,7,8-trimetoxi-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-propil]carbámico (compuesto 8)



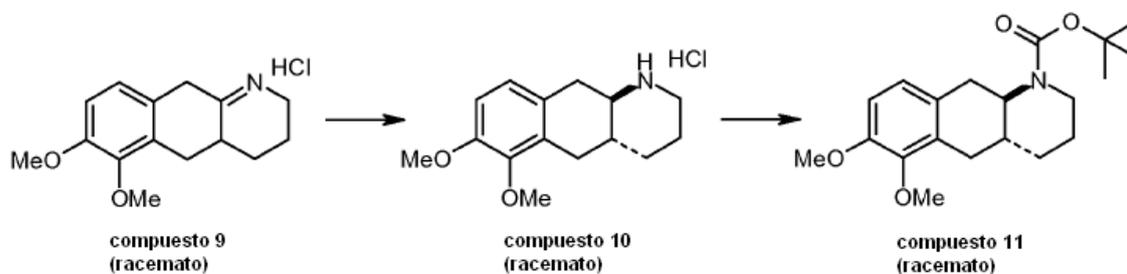
El compuesto 7 (5,0 g) se disolvió en EtOH al 99% (150 mL) y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió metal sodio (5 g) en pequeños trozos durante 3 h. La mezcla se puso a reflujo durante unas 2 h adicionales, antes de que se agitara a ta durante 2 días. Después se calentó a reflujo de nuevo, y se añadió más metal sodio (3,68 g) y la mezcla se puso a reflujo toda la noche. Después de enfriar en un baño de hielo/agua, la reacción se apagó mediante la adición de cloruro de amonio sólido (20 g) y agua (25 mL). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre dietiléter (50 mL) y agua (50 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl al 37% y se extrajo con dietiléter (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite. Este material se disolvió en THF (50 mL) y se trató con Boc<sub>2</sub>O (2,34 g) y Et<sub>3</sub>N (1,78 mL) a ta. Después de seis días los compuestos volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano). Esto proporcionó el compuesto 8 impuro (1,52 g).

Hidrocloruro de 6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,10-hexahidro-benzo[g]quinolina racémico (compuesto 9).



El compuesto 8 (1,52 g de la etapa anterior) se disolvió en MeOH (20 mL). Se añadió HCl al 37% (3,5 mL), y la mezcla se puso a reflujo durante 4 h. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, usando tolueno para eliminar de forma azeotrópica el agua. Esto proporcionó compuesto 9 impuro (0,89 g) como un aceite amarillo.

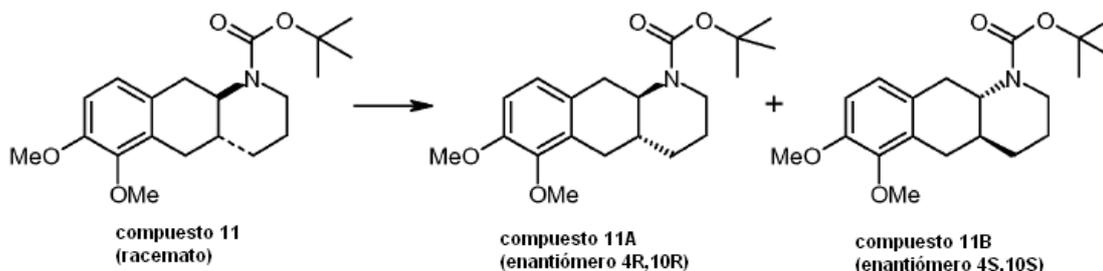
*t*-Butiléster de ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolina-1-carboxílico racémico (compuesto 11).



El compuesto 9 (0,89 g) se disolvió en MeOH (10 mL) y se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (0,19 g). La reacción se agitó toda la noche a ta. La mezcla en bruto se enfrió en un baño de hielo/agua, antes de que se apagara con HCl 2M en Et<sub>2</sub>O (1 mL). La mezcla se repartió entre Et<sub>2</sub>O (50 mL), agua (50 mL) y NaOH 2 M (10 mL). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para proporcionar la amina libre impura (compuesto 10). Este material se disolvió en THF (25 mL) y se trató con Boc<sub>2</sub>O

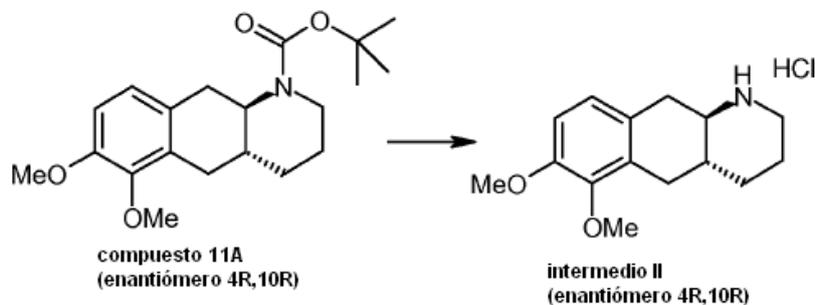
(0,68 g) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,86 mL) a  $t_a$  durante 1 h. La mezcla en bruto se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar 1,18 g de compuesto 11 racémico ligeramente impuro.

5 Separación SFC de los enantiómeros de *t*-butiléster de ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolina-1-carboxílico racémico (compuestos 11A y 11B).



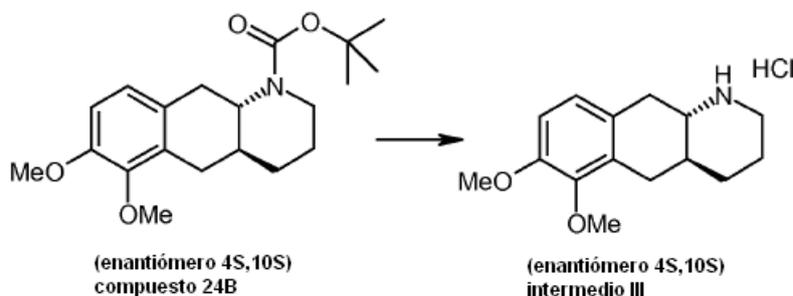
10 El compuesto 11 (19,7 g) se resolvió en sus enantiómeros usando SFC quiral en un instrumento Berger SFC multigram II equipado con una columna Chiralcel de DE 21,2 x 250 mm. Sistema disolvente:  $\text{CO}_2/\text{EtOH}$  (85:15), Método: gradiente constante con un caudal de 50 mL/min. La recogida de fracción se realizó por detección UV a 230 nm. Enantiómero de elución rápida (enantiómero 4aR,10aR; compuesto 11A): 9,0 g de un sólido blanco. Enantiómero de elución lenta (enantiómero 4aS,10aS; compuesto 11B): 8,1 g de un sólido blanco.

Hidrocloruro de (4aR,10aR)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina (intermedio II).



15 El compuesto 11A (0,54 g) disuelto en MeOH (15 mL) se trató con HCl 5 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (7,5 mL) a  $t_a$  durante 2 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el sólido se secó *al vacío* para dar 0,44 g de intermedio II como un sólido blanco.

Hidrocloruro de (4aS,10aS)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina (intermedio III).



El procedimiento descrito para el Intermedio II anterior se siguió usando el material de partida enantiomérico (compuesto 11B; 0,52 g) para dar 0,38 g de intermedio III como un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 1,31 min.

Determinación de la configuración absoluta de intermedios II y III

La configuración absoluta del ejemplo 2d2 se determinó por cristalografía de rayos X y se tuvo en cuenta la determinación inequívoca de la estequiometría de los intermedios II y III y por tanto sus derivados.

Procedimiento general para la preparación de MDO-catecolaminas

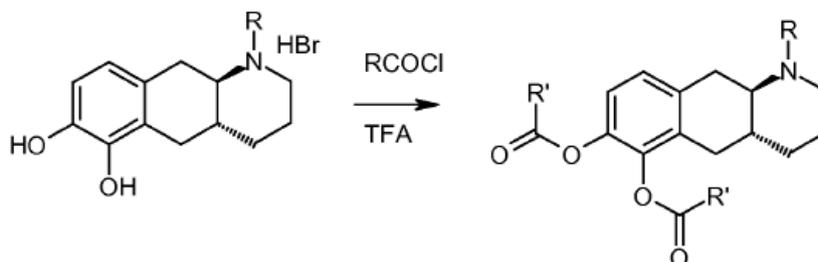


5

El hidrobromuro de catecolamina se trata con  $\text{CH}_2\text{BrCl}$  o un reactivo similar en presencia de base para dar la metileno-di-oxi (MDO) catecolamina [para referencias generales de esta transformación, véase por ejemplo: Gensler, Samour; J. Org. Chem., 18(1), 9, (1953); Cabiddu, Cadoni, De Montis, Fattuoni, Melis, Usai; Tetrahedron, 59(24), 4383 (2003), para referencias con catecolaminas, véase: Ram, Neumeyer; J. Org. Chem., 46(13), 2830 (1981); Nichols, Brewster, Johnson, Oberlender, Riggs; J. Med. Chem., 33(2), 703 (1990)].

10

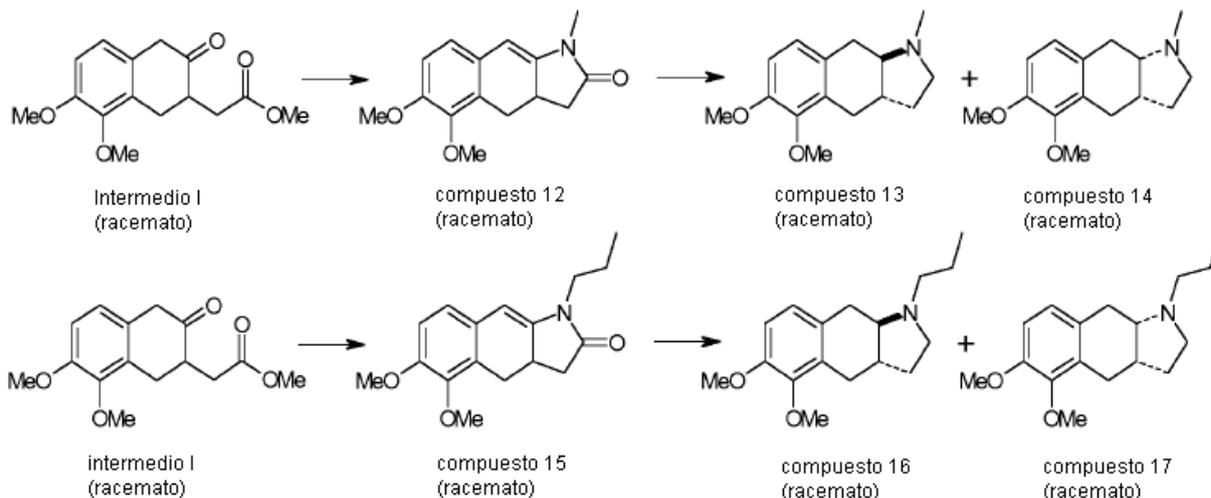
Procedimiento general para la conversión de catecolaminas a diacil-catecolaminas.



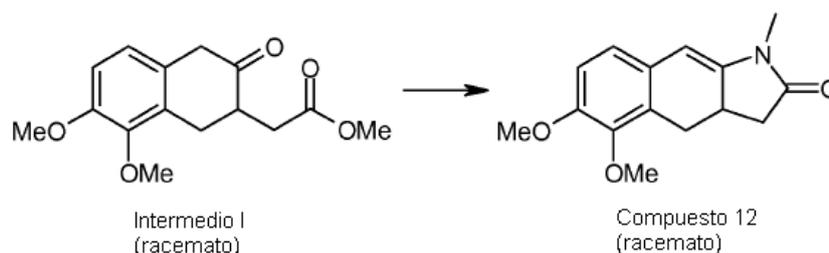
El hidrobromuro de catecolamina se trata con cloruro de acilo usando TFA como disolvente. Las diacil-catecolaminas en bruto se purifican por cromatografía de óxido de aluminio [para una referencia de esta información, véase por ejemplo: Wikström, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva; documento WO 02/14279 A1, New aporphine esters and their use in therapy].

15

Preparación de los compuestos 12-17.

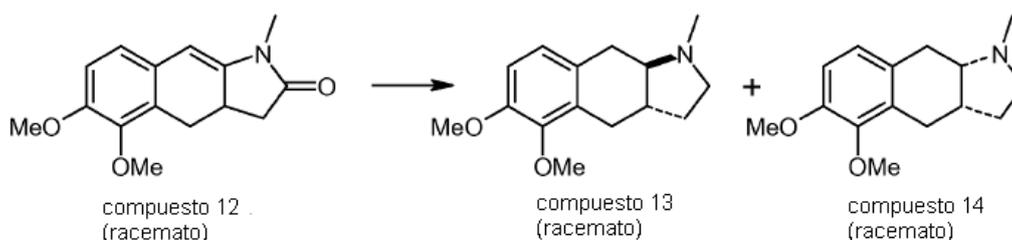


5,6-Dimetoxi-1-metil-1,3,3a,4-tetrahydro-benzo[f]indol-2-ona racémico (compuesto 12).



5 A una disolución agitada del Intermedio I (830 mg) en tolueno (7 mL) en un vial de reactor de microondas se añadió una disolución de metilamina (0,75 mL, 8 M en EtOH) y se añadió AcOH (0,34 mL). El reactor se selló y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La disolución se concentró *al vacío* y el residuo se secó *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano). Rendimiento: 210 mg de compuesto 12 como un aceite.

Isómeros *trans* y *cis* racémicos de 5,6-dimetoxi-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol (compuestos 13 y 14).

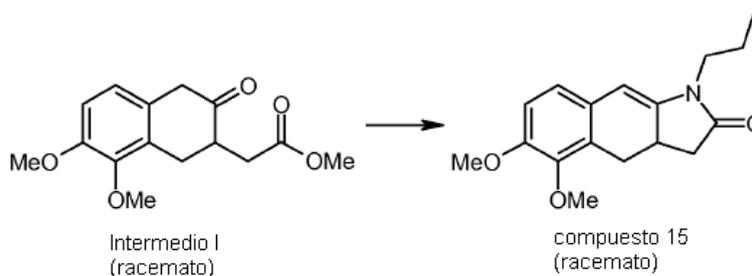


10 A una disolución agitada de LAH (3,9 mL, 1M en THF) a 0°C se añadió AlCl<sub>3</sub> (174 mg). La mezcla se dejó calentar a ta y después se enfrió a 0°C de nuevo. A esta mezcla se añadió compuesto 12 (200 mg) disuelto en THF (4 ml) y la mezcla se agitó a ta 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C y después se apagó añadiendo Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> húmedo. Las sales inorgánicas se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOH al 99% y se añadió NaBH<sub>4</sub> (146 mg), y la disolución se agitó a ta toda la noche. La mezcla de reacción se apagó añadiendo HCl acuoso 2M (3 mL). La mayoría de los compuestos volátiles se eliminaron por concentración *al vacío* y el residuo se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se extrajo con más HCl diluido. Las fases de HCl diluido combinadas se basificaron con NaOH 9 M y después se extrajeron con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc). Rendimiento: 4 mg de compuesto 13 como un aceite (isómero de elución lenta) y 32 mg del compuesto 14 como un aceite (isómero de elución rápida).

15

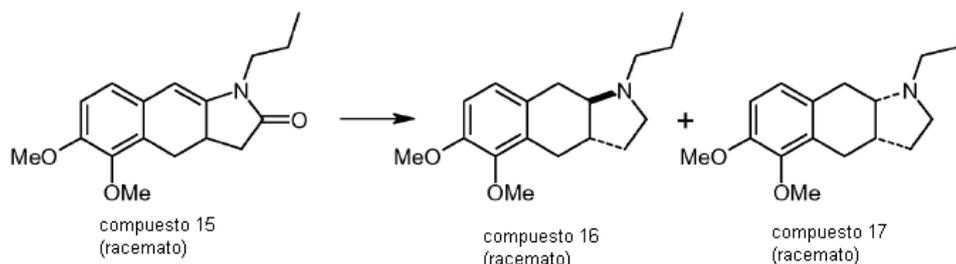
20

5,6-Dimetoxi-1-*n*-propil-1,3,3a,4-tetrahydro-benzo[f]indol-2-ona racémico (compuesto 15).



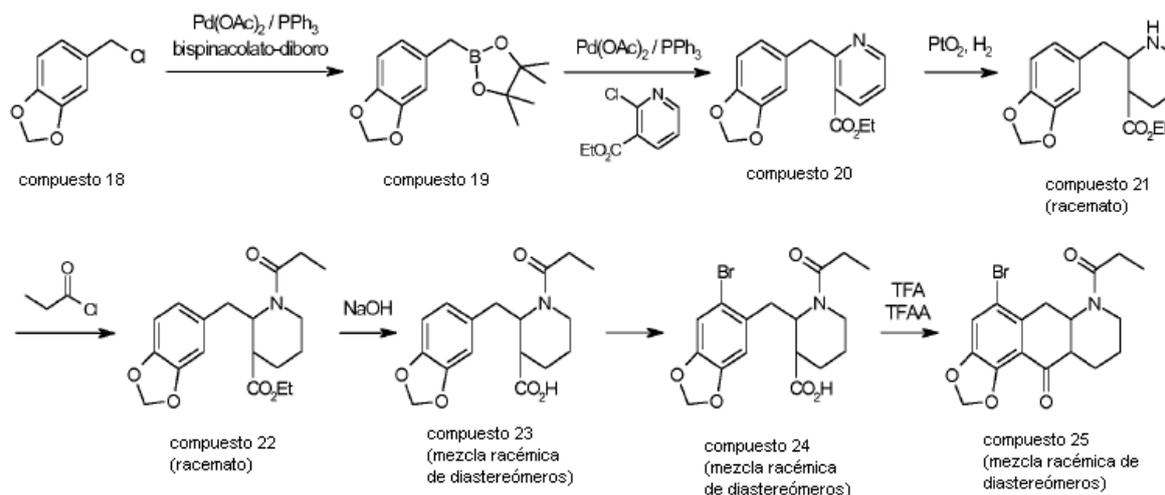
25 Preparado a partir del intermedio I (1,39 g) según el procedimiento descrito para el compuesto 12 usando *n*-propilamina en vez de metilamina. Rendimiento del compuesto 15: 0,69 g como un sólido.

Isómeros *trans* y *cis* racémicos de 5,6-dimetoxi-1-*n*-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol (compuestos 16 y 17).



5 Los compuestos 16 y 17 se prepararon de una forma similar que los compuestos 13 y 14 a partir del compuesto 15 (400 mg) en vez del compuesto 12. La mezcla de producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc). Rendimiento: 55 mg de compuesto 16 como un aceite (isómero de elución lenta) y 40 mg de compuesto 17 como un aceite (isómero de elución rápida).

Preparación del compuesto 25



10 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-benzo[1,3]dioxol (compuesto 19).

5-Clorometilbenzo[1,3]dioxol (12,7 g; compuesto 18) cuya síntesis se describe en la bibliografía [véase por ejemplo Bourry, Akue-Gedu, Rigo, Henichart, Sanz, Couturier; J. Heterocycl. Chem., 40, 989 (2003)] se mezcla con bispinacolato-diboro (18,9 g), fosfato de potasio (47,4 g), acetato de paladio (II) (0,17 g) y trifetilfosfina (0,59 g) en un matraz. Se añade 1,4-dioxano (100 mL) y la mezcla se calienta a reflujo toda la noche. La mezcla en bruto se filtra, y la torta del filtrado se lava con un poco de EtOAc. El filtrado se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra *al vacío*. El residuo se disuelve en DCM y se filtra a través de gel de sílice para proporcionar compuesto 19 con un aceite (14,4 g).

Etiléster de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-nicotínico (compuesto 20).

20 El compuesto 19 (31 g) se disolvió en DMF (300 mL). A la disolución se añadió 2-cloro-nicotinato de etilo (11,6 mL), trifetilfosfina (3,1 g), acetato de paladio (II) (0,9 g) y fosfato de potasio (51 g). La mezcla resultante se calentó a 80°C toda la noche. Después, se añadió más 2-cloro-nicotinato de etilo (11,6 mL) y la mezcla se calentó a 100°C durante ~24 h. La mezcla en bruto se enfrió a ta, y el sólido inorgánico se filtró. El filtrado se repartió entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La fase orgánica se extrajo con HCl acuoso 1 M. La fase acuosa se basificó con NH<sub>3</sub> acuoso al 25% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/EtOAc) para dar compuesto 20 impuro (4,5 g) como un aceite.

Etiléster de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperidina-3-carboxílico (compuesto 21).

5 El compuesto 20 (1,0 g) se disolvió en AcOH (3 mL) y se hidrogenó (1 bar) sobre PtO<sub>2</sub> a ta toda la noche. El catalizador se filtró usando celite, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre NaOH acuoso 2M y DCM. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para proporcionar compuesto 21 (0,85 g) como un aceite.

Etiléster de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1-propionil-piperidina-3-carboxílico (compuesto 22).

10 El compuesto 21 (0,84 g) se disolvió en DCM (10 mL) antes de que se añadiera DIPEA (1,0 mL) y cloruro de propionilo (0,3 mL). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, antes de que la reacción se apagara mediante la adición de unas pocas gotas de HCl acuoso al 37% y agua. La mezcla en bruto se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para proporcionar compuesto 22 (0,97 g).

Ácido 2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-propionil-piperidina-3-carboxílico (compuesto 24).

15 El compuesto 22 (0,87 g) se disolvió en THF (5 mL) y se trató con NaOH acuoso 2M (10 mL) a 60°C toda la noche. La mezcla en bruto se extrajo usando 2-metil-THF. La fase orgánica se agitó con ácido cítrico acuoso 1M, antes de que se extrajera con 2-metil-THF, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar compuesto 23 como un sólido. Este material se disolvió en DMF (10 mL) y se trató con NBS (0,44 g) a ta durante 2 h. La mezcla en bruto se diluye con MTBE y se lava dos veces con HCl acuoso 1M. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar compuesto 24 (0,67 g) como un sólido.

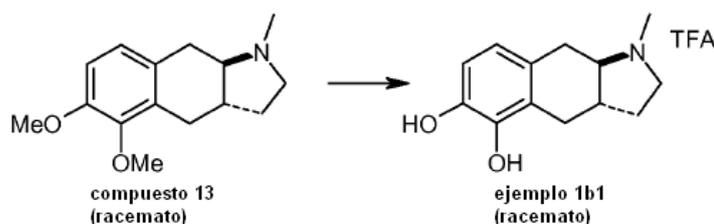
5-Bromo-7-propionil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a]antracen-11-ona (compuesto 25).

20 El compuesto 24 (0,56 g) se suspendió en TFAA (6 mL) y se añadió TFA (4 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. La reacción se apagó con hielo/NaOH acuoso al 27%, y el producto se extrajo en 2-metil-THF. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar compuesto 25 (0,34 g).

Preparación de los compuestos de fórmula I

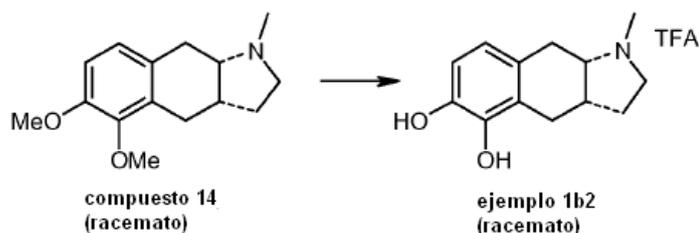
La fórmula I como se describe en esta memoria se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. La invención se ilustra mediante el ejemplo 3d1.

25 1b1 Trifluoroacetato de *trans*-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol racémico



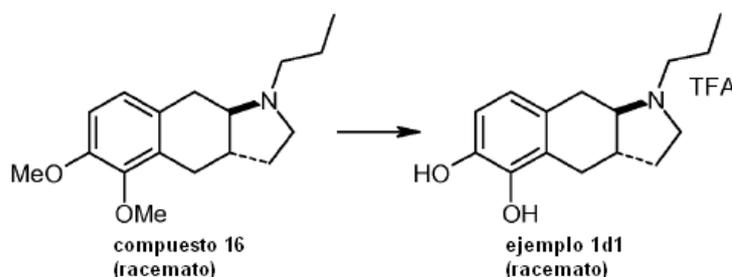
30 El compuesto 13 (4 mg) se suspendió en HBr al 48% (1 mL), y se calentó a 155°C durante 0,5 h en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por LC/MS preparativo. Rendimiento: 6 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): TR 0,52 min, ELSD 94,1%, UV 82,9%. MH<sup>+</sup>: 220,3.

1b2 Trifluoroacetato de *cis*-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol racémico



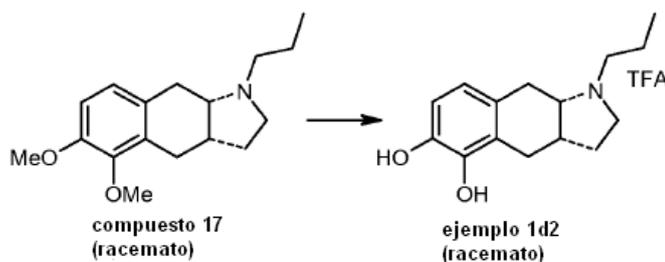
5 El compuesto 14 (32 mg) se suspendió en HBr al 48% (1,5 mL) y se calentó a 155°C durante 0,5 h en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por LC/MS preparativo. Rendimiento: 23 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): TR 0,52 min, ELSD 93,5%, UV 92,7%.  $MH^+$ : 220,2.

1d1 Trifluoroacetato de *trans*-1-*n*-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol racémico



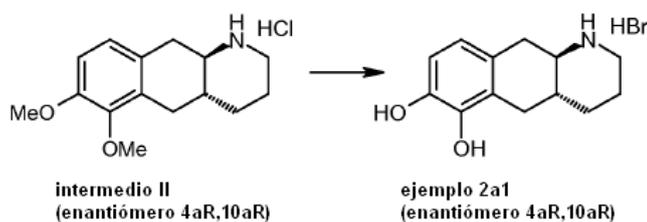
10 El compuesto 16 (55 mg) se suspendió en HBr al 48% (2 mL) y se calentó a 155°C durante 0,5 h en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por LC/MS preparativo. Rendimiento: 30 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): TR 0,69 min, ELSD 99,7%, UV 97,9%.  $MH^+$ : 248,2.

1d2 Trifluoroacetato de *cis*-1-*n*-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol racémico



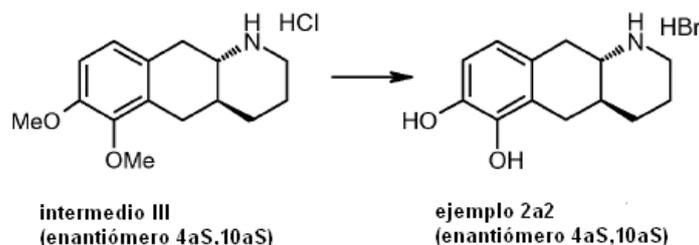
15 El compuesto 17 (40 mg) se suspendió en HBr al 48% (2 mL) y se calentó a 155°C durante 0,5 h en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por LC/MS preparativo. Rendimiento: 8 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): TR 0,69 min, ELSD 99,1%, UV 97,8%.  $MH^+$  248,3.

2a1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



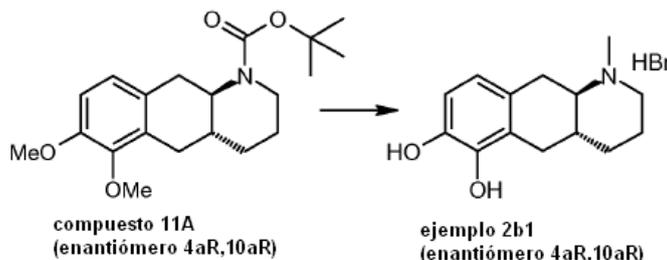
El intermedio II (19 mg) se colocó en un vial de reactor de microondas y se añadió HBr al 48%. El vial se selló con un septo, y la mezcla se agitó a 160°C durante 0,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por LC/MS preparativo. Rendimiento del ejemplo 2a1: 12,6 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 17): TR 1,48 min, ELSD 95,9%, UV 87,1%. MH<sup>+</sup>: 220,1.

5 2a2 Hidrobromuro de (4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



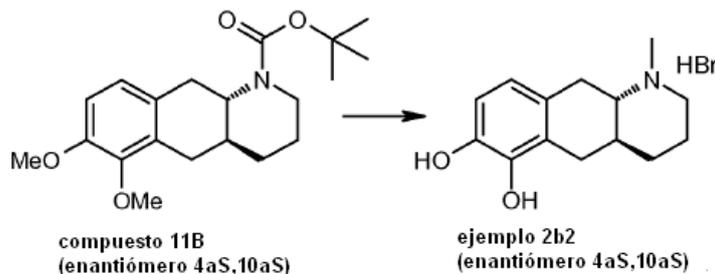
10 El intermedio III (16 mg) se colocó en un vial de reactor de microondas y se añadió HBr al 48% (1 mL). El reactor se selló y la mezcla se agitó a 170°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. El producto precipitado se filtró y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 2a2: 11 mg como un sólido. LC/MS (método 17): TR 1,27 min, ELSD 88%, UV 75,1%, MH<sup>+</sup>: 220,1.

2b1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



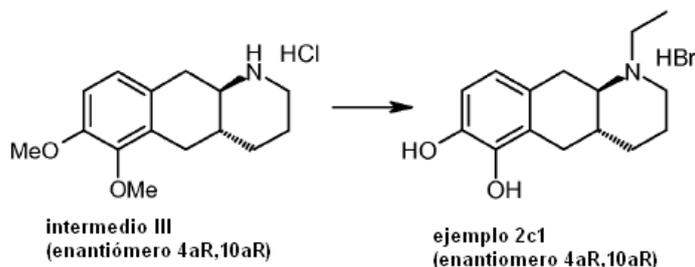
15 Se añadió compuesto 11A (3x270 mg) a tres viales de microondas seguido por THF seco (7,75 mL) y LAH (1,0 M en THF; 2,3 mL). Los viales se sellaron y se calentaron a 90°C durante 15 min. Las tres mezclas en bruto se vertieron en hielo/agua (30 mL) y el intermedio se extrajo en Et<sub>2</sub>O (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc). El intermedio obtenido se suspendió en HBr al 48% (4 mL) y se trató a 150°C bajo condiciones de microondas durante 0,5 h. El material precipitado se aisló y se agitó con MeOH (10 mL) a 85°C bajo condiciones de microondas y se filtró para proporcionar el producto. Rendimiento del ejemplo 2b1: 289 mg como un sólido. LC/MS (método 25): TR 0,54 min, ELSD 98,2%, UV 93,8%. MH<sup>+</sup>: 234,1.

2b2 Hidrobromuro de (4aS,10aS)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



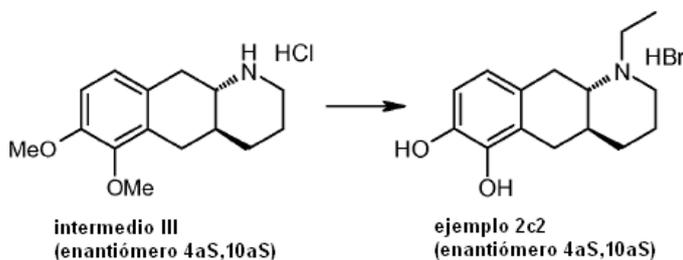
25 El procedimiento descrito para el ejemplo 2b1 se siguió comenzando a partir del compuesto 11B (174 mg). Rendimiento del ejemplo 2b2: 121 mg como un sólido. LC/MS (método 17): TR 1,35 min, ELSD 99,4%, UV 100%, MH<sup>+</sup>: 234,0.

## 2c1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



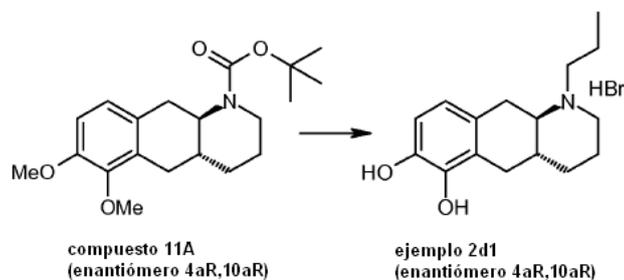
Se añadieron AcCl (0,13 g) y Et<sub>3</sub>N (0,34 g) a una suspensión de intermedio III (0,19 g) en THF (4,4 mL) a ta, en un vial de reactor de microondas. El vial se selló y la mezcla se agitó a 110°C durante 5 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió LAH (2 mL, 1M en THF) en gotas. La disolución transparente resultante se agitó a 80°C durante 10 min bajo irradiación de microondas y después se vertió en hielo-agua (20 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El intermedio en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc/Et<sub>3</sub>N) para dar 78 mg de un aceite. Este material se colocó en un vial de reactor de microondas y se añadió HBr al 48% (2 mL). El vial se selló y la mezcla se agitó a 150°C durante 0,5 h bajo irradiación de microondas. El recipiente de reacción se enfrió a ta y un sólido marrón se precipitó. El producto en bruto se suspendió en EtOH (1 mL) en un vial de reactor de microondas. El reactor se selló y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 min bajo irradiación de microondas. El vial se almacenó a 4°C toda la noche y el material precipitado se aisló por filtración y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 2c1: 51 mg como un sólido. LC/MS (método 14): TR 0,56 min, ELSD 98,6%, UV 97,6%, MH<sup>+</sup>: 248,2.

## 2c2 Hidrobromuro de (4aS,10aS)-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



El procedimiento descrito para el ejemplo 2c1 se siguió usando el material de partida enantiomérico intermedio III (284 mg). Rendimiento del ejemplo 2c2: 122 mg como un sólido. LC/MS (método 14): TR 0,56 min, ELSD 98,9%, UV 97,4%, MH<sup>+</sup>: 247,1.

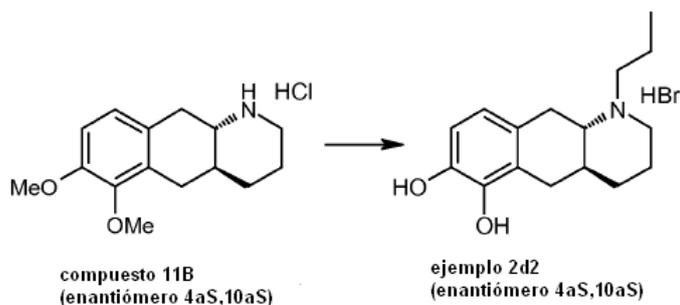
## 2d1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



El compuesto 11A (0,5 g) se disolvió en EtOH al 99% (5 mL) y se trató con HCl 2M en Et<sub>2</sub>O (4 mL) toda la noche a ta. La mezcla en bruto se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso al 10% (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOH al 99% (5 mL) y se trató con aldehído propiónico (0,52 mL),

- 5 NaCNBH<sub>3</sub> (0,45 g) y AcOH (3 gotas) toda la noche a ta. La mezcla en bruto se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (12,5 mL), agua (12,5 mL) y EtOAc (2x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc). El intermedio obtenido se trató con HBr al 48% (3 mL) a 150°C durante 1 h bajo condiciones de microondas, antes de que la mezcla en bruto se almacenara a 4°C toda la noche. El material precipitado se aisló por filtración y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 2d1: 103 mg como un sólido. LC/MS (método 25): TR 0,77 min, ELSD 99,1%, UV 95,3%, MH<sup>+</sup>: 262,3.

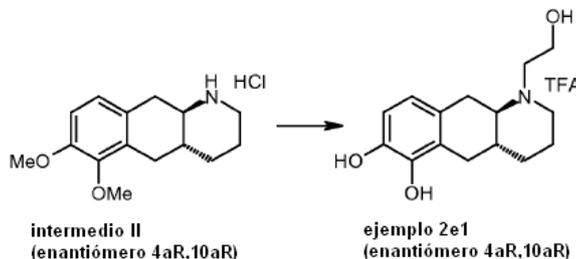
2d2 Hidrobromuro de (4aS,10aS)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



- 10 El procedimiento descrito para el ejemplo 2d1 se siguió partiendo del compuesto 11B (0,5 g). Rendimiento del ejemplo 2d2: 70 mg como un sólido. LC/MS (método 25): TR 0,70 min, ELSD 99,0%, UV 94,1%, MH<sup>+</sup>: 262,1.

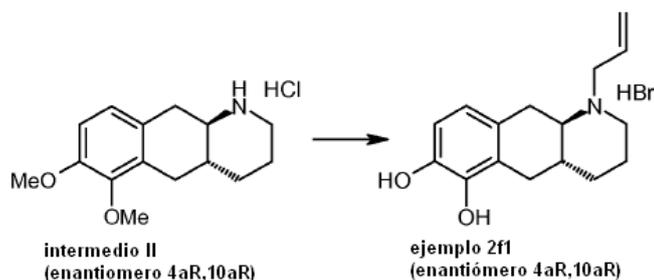
Una pequeña muestra del ejemplo 2d2 se disolvió en MeOH y se dejó cristalizar lentamente a ta durante 2 meses. Los cristales blancos formados se recogieron y se sometieron a análisis de rayos X (cf. Figura 2).

2e1 Trifluoroacetato de (4aR,10aR)-1-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



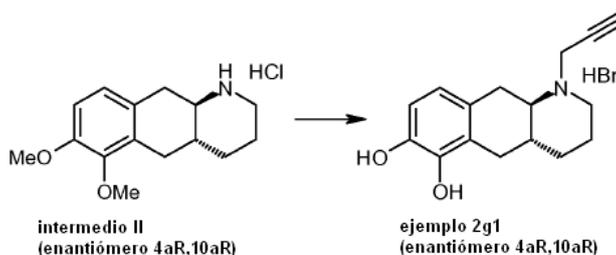
- 15 Se añadieron Et<sub>3</sub>N (0,05 mL) y cloruro de metoxiacetilo (4 gotas) a una suspensión de intermedio II (28 mg) en THF (1,5 mL) a ta, en un vial de reactor de microondas. El vial se selló y la mezcla se agitó a 110°C durante 5 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió LAH (0,25 mL, 1M en THF) en gotas. La mezcla en bruto se almacenó a ta toda la noche y después se vertió en agua (2 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x5 mL).
- 20 Los extractos orgánicos combinados se purificaron por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc/Et<sub>3</sub>N) para dar 11 mg de un aceite. Este material se colocó en un vial de reactor de microondas y se añadió HBr al 48% (0,5 mL). El vial se selló y la mezcla se agitó a 150°C durante 0,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por LC/MS preparativo. Rendimiento del ejemplo 2e1: 3,4 mg como aceite. LC/MS (método 314): TR 0,45 min, ELSD 99%, señal UV muy débil a 254 nm, MH<sup>+</sup>: 263,8.

- 25 2f1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1-*alil*-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



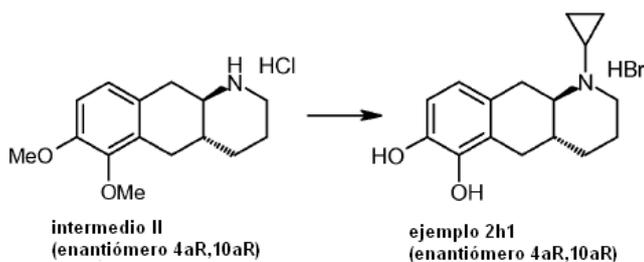
Se añadieron  $K_2CO_3$  (0,17 g) y bromuro de alilo (0,09 mL) a una disolución agitada de intermedio II (0,20 g) en DMF (7 mL) a ta. La suspensión se agitó a ta durante 1 h y después se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El intermedio en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc/ $Et_3N$ ).  
 5 Rendimiento: 156 mg como un aceite transparente. Este material se disolvió en DCM (3,5 mL) y se añadió  $BBr_3$  (0,9 mL, 1M en DCM) en gotas a  $-78^\circ C$ . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se apagó a  $-78^\circ C$  por adición lenta de MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min, después de lo cual se añadió  $Et_2O$  (10 mL). El matraz de reacción se almacenó a  $4^\circ C$  durante 1 h y el producto precipitado se aisló por filtración y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 2f1: 50 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): TR 0,72 min, ELSD 99,7%, UV 100%,  $MH^+$ : 260,3.

2g1 (4aR,10aR)-1-Prop-2-inil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



Se añadieron  $K_2CO_3$  (105 mg) y cloruro de propargilo (45 mg) a una disolución agitada de intermedio II (142 mg) en DMF (5 mL) a ta. La suspensión se agitó a ta toda la noche y después se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron *al vacío*. El intermedio en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc/ $Et_3N$ ) para proporcionar un aceite transparente. Este material se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió  $BBr_3$  (0,8 mL, 1M en DCM) en gotas a  $-78^\circ C$ . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se apagó a  $-78^\circ C$  por adición lenta de MeOH (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, antes de que se concentrara *al vacío*.  
 20 El producto en bruto se purificó por precipitación a partir de MeOH/ $Et_2O$ . Rendimiento del ejemplo 2g1: 25 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): TR 0,69 min, ELSD 99,3%, UV 100%,  $MH^+$ : 258,3.

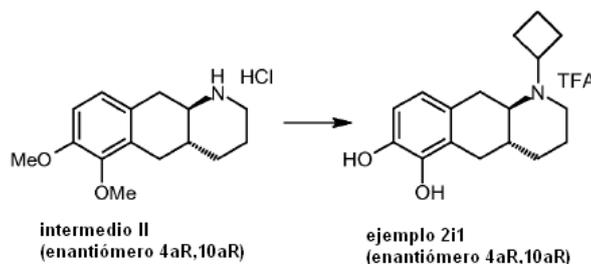
2h1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1-ciclo-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



25 Se añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,05 mL) a una disolución agitada de intermedio II (250 mg),  $NaCNBH_3$  (276 mg) en MeOH (2,5 mL) y AcOH (0,5 mL). El vial se cerró con un septo y la mezcla se agitó a  $75^\circ C$  durante 12 h. La mezcla en bruto se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se purificó

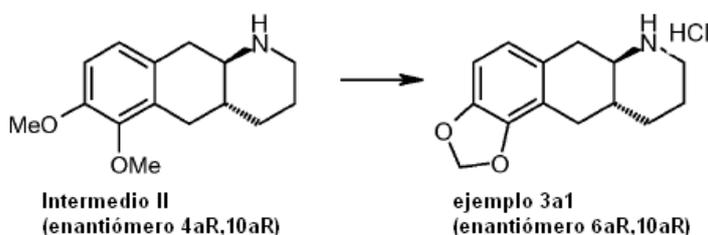
5 por cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar un aceite. Este material se purificó adicionalmente disolviéndolo en EtOAc y extracción con HCl al 0,5%. La fase acuosa se basificó y después se extrajo con EtOAc (2x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se suspendió en HBr al 48% (1,5 mL) y se calentó a 150°C durante 45 min en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. El material precipitado se aisló por filtración y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 2h1: 91 mg como un sólido de color crudo. LC/MS (método 102): TR 0,60 min, ELSD 99,2%, UV 96,5%, MH<sup>+</sup>: 260,0.

2i1 Hidrobromuro de (4aR,10aR)-1-ciclo-butil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



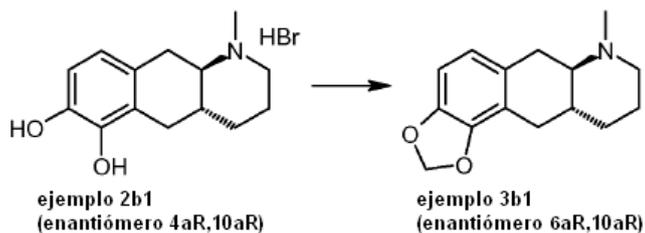
10 El intermedio II (250 mg) se disolvió en 1,2-dicloroetano. Se añadieron NaCNBH<sub>3</sub> (280 mg) y ciclobutanona (0,32 mL) y la mezcla se agitó a ta toda la noche. Después se añadió más NaCNBH<sub>3</sub> (60 mg) y la mezcla se agitó a ta durante el fin de semana. La reacción se apagó con agua y la fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N) para proporcionar un aceite (160 mg). 122 mg de este material se disolvió en HBr al 48% (3 mL) y se calentó a 150°C durante 15 min bajo irradiación de microondas en un vial sellado. El material precipitado se recogió por filtración, se secó *al vacío*. El residuo se sometió a purificación de LC/MS preparativo. Rendimiento del ejemplo 2i1: 13,3 mg como un sólido. LC/MS (método 102): TR 0,73 min, ELSD 100%, UV 76,4%, MH<sup>+</sup>: 274,0.

3a1 Hidrocloruro de (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno



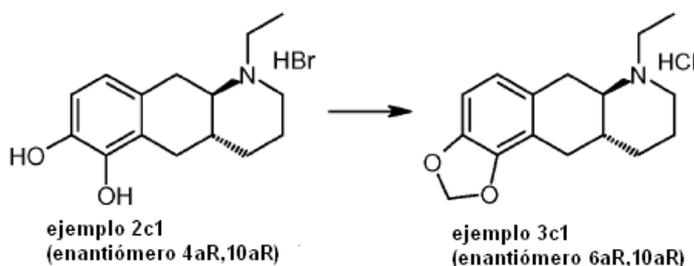
20 El intermedio II (567 mg) se trató con bromuro de bencilo (0,36 mL) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (472 mg) en DMF seco (20 mL) durante 0,75 h. La mezcla en bruto se vertió en agua (20 mL) y el intermedio se extrajo en EtOAc (3x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar un sólido blanco (234 mg). 220 mg de este material se trató con HBr al 48% (6,5 mL) a 160°C durante 0,5 h bajo condiciones de microondas. El intermedio precipitado se lavó con MeOH y se secó para dar un sólido blanco (180 mg). 160 mg de este material se trató con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg), CH<sub>2</sub>BrCl (49 microL) en DMF (2 mL) a 110°C bajo condiciones de microondas durante 0,5 h. Se añadieron más Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mg) y CH<sub>2</sub>BrCl (160 microL) y la mezcla se calentó a 120°C durante 0,5 h bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (2x20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar un sólido (94 mg). Este material se trató con Pd/C al 10% (~50 mg), cinco gotas de HCl al 37% y gas hidrógeno (3 bar) en MeOH (20 mL) durante 2 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El sólido resultante se secó *al vacío* para dar el ejemplo 3a1 como un sólido blanco (79 mg). LC/MS (método 25): TR 0,90 min, ELSD 99,8%, UV 95,6%. MH<sup>+</sup>: 232,1.

35 3b1 (6aR,10aR)-7-Metil-6,6a,7,8,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[a]antraceno



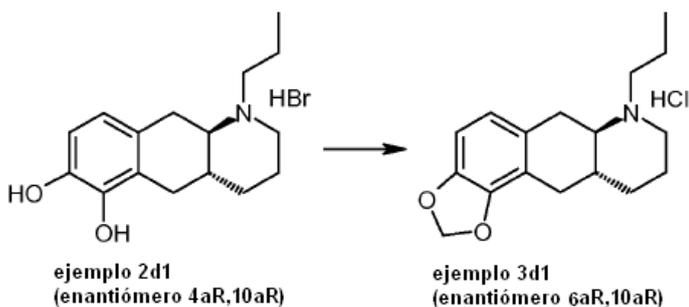
5 Ejemplo 2b1 (700 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g), CH<sub>2</sub>BrCl (0,22 mL) y DMF (5 mL) se calentaron a 110°C durante 0,5 h en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se purificó pasándola a través de un tapón de gel de sílice (MeOH/DCM). Rendimiento del ejemplo 3b1: 7 mg como un sólido. LC/MS (método 23 SUN): TR 0,62 min. ELSD 99,0%. UV 80,7%. MH<sup>+</sup> 246,3.

3c1 Hidrocloruro de (6aR,10aR)-7-etil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno



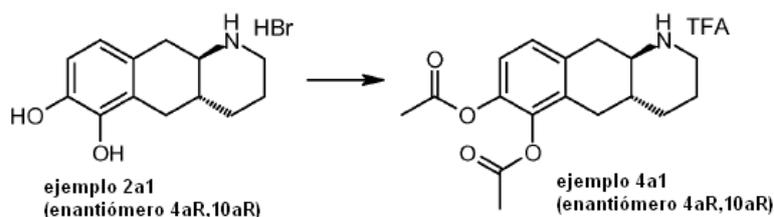
10 Ejemplo 2c1 (475 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g), CH<sub>2</sub>BrCl (0,15 mL) y DMF (5 mL) se calentaron a 110°C durante 0,5 h en un vial de reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla en bruto se purificó pasándola a través de un tapón de gel de sílice (MeOH/DCM). El material aislado se disolvió en MeOH y se añadió HCl 2M en Et<sub>2</sub>O seguido por Et<sub>2</sub>O. El producto precipitado se aisló por filtración y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 3c1: 15 mg como un sólido. LC/MS (método 23). TR 0,87 min. ELSD 94,8%. UV 90,9%. MH<sup>+</sup>: 260,0.

3d1 Hidrocloruro de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno



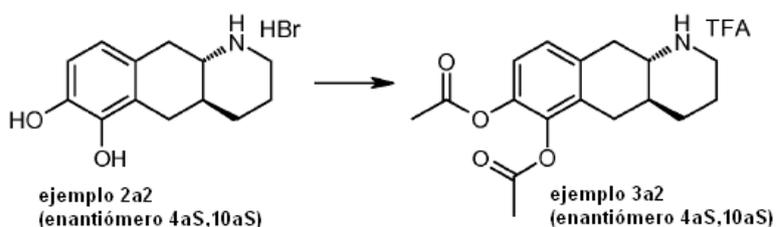
15 Ejemplo 2d1 (7,80 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,6 g), CH<sub>2</sub>BrCl (2,2 mL) y DMF (180 mL) se calentaron a 100°C durante 1 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción en bruto se añadió a un embudo de separación y se diluyó con hielo/agua (300 mL). La mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH) para proporcionar un sólido rojo claro, que se disolvió en MeOH (25 mL) y se precipitó como la sal de hidrocloreto por adición de HCl 2M en Et<sub>2</sub>O (20 mL) y Et<sub>2</sub>O (100 mL). El producto precipitado se aisló por filtración y se secó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 3d1: 5,1 g. LC/MS (método 111): TR 0,70 min. ELSD 100%. UV 97,0%. MH<sup>+</sup>: 274,0.

4a1 Trifluoroacetato de (4aR,10aR)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-iléster de ácido acético



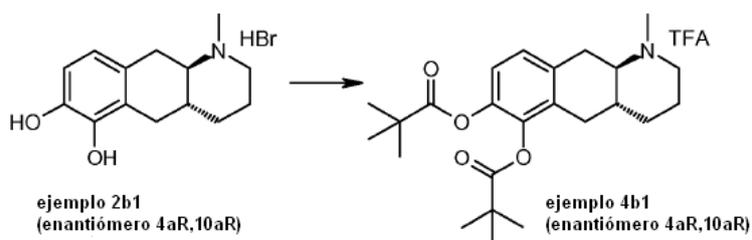
- 5 Se añadió AcCl a una suspensión agitada del ejemplo 2a1 (90 mg) en DCM (1 mL) y TFA (3 mL). La disolución se agitó a ta durante 2,5 h antes de que se concentrara *al vacío*. El residuo se sometió a purificación por LC/MS preparativa. Las fracciones que contenían el ejemplo 4a1 se acumularon y el acetonitrilo se eliminó por concentración *al vacío*. La disolución acuosa residual se liofilizó *al vacío*. Rendimiento del ejemplo 4a1: 49 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 1,33 min, ELSD 99,5%, UV 98,7%. MH<sup>+</sup>: 304,0.

4a2 Trifluoroacetato de (4aR,10aR)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-iléster de ácido acético



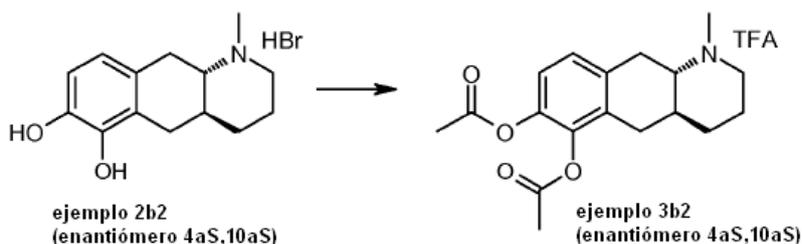
- 10 El procedimiento descrito para el ejemplo 4a1 se siguió partiendo del ejemplo 2a2 (30 mg). Rendimiento del ejemplo 4a2: 21 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 1,33 min, ELSD 99,5%, UV 98,5. MH<sup>+</sup>: 304,0.

4b1 Trifluoroacetato de (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-iléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico



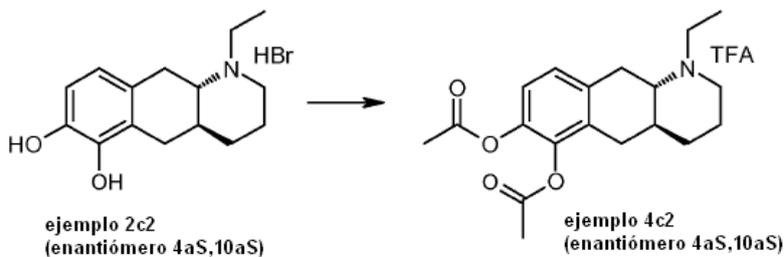
- 15 Se añadió PivCl (0,064 mL) a una disolución agitada del ejemplo 2b1 (41 mg) en TFA (0,7 mL) a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante 5 min después de lo cual se añadió más PivCl (0,128 mL). La disolución se agitó a ta durante 2 h, antes de que se concentrara *al vacío* y el residuo se sometió a purificación LC/MS preparativa. Las fracciones que contenían ejemplo 4b1 se acumularon, el acetonitrilo se eliminó por concentración *al vacío*, y el residuo acuoso se liofilizó *al vacío* para dar el producto. Rendimiento del ejemplo 4b1: 7 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 2,27 min, ELSD 99,6%, UV 77,6%. MH<sup>+</sup>: 401,2.
- 20

4b2 Trifluoroacetato de (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-iléster de ácido acético



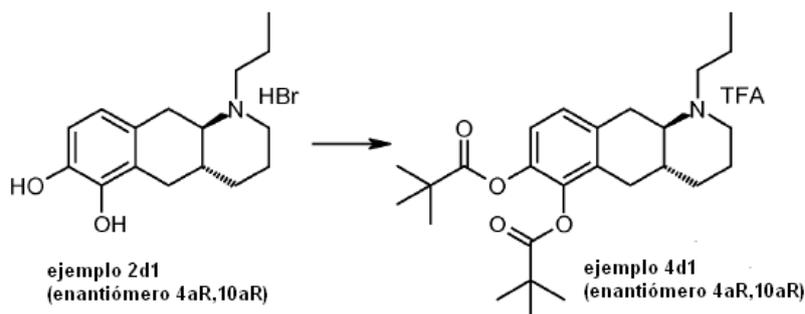
- 5 El ejemplo 2b2 (18 mg) se trató con AcCl (56 micro-L) en TFA (0,5 mL) a ta durante ~1 h. La mezcla en bruto se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por LC/MS preparativo. Las fracciones que contenían ejemplo 4b2 se acumularon, el acetonitrilo se eliminó por concentración *al vacío* y el residuo acuoso se liofilizó *al vacío* para dar el producto. Rendimiento del ejemplo 4b2: 6 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 1,33 min, ELSD 99,8%, UV 93,7%.  $MH^+$ : 318,0.

4c2 Trifluoroacetato de (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-iléster de ácido acético



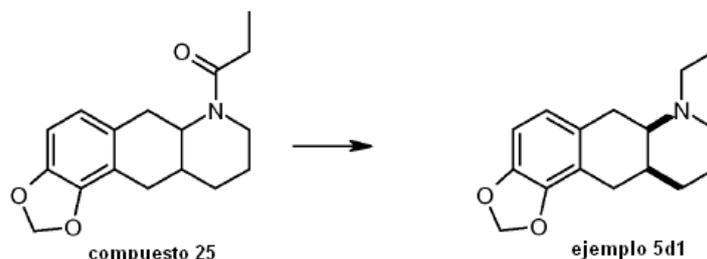
- 10 Preparado como el ejemplo 4b1 a partir de ejemplo 2c2 (32 mg). Rendimiento del ejemplo 4c2: 7 mg como un sólido. LC/MS (método 14): TR 1,41 min, ELSD 98,6%, UV 53,2%.  $MH^+$ : 332,2.

4d1 Trifluoroacetato de (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-iléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico



- 15 El ejemplo 4d1 se preparó de una manera similar como el ejemplo 4b1 partiendo del ejemplo 2d1 (44 mg). Rendimiento del ejemplo 4d1: 14 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 2,45 min, ELSD 97,7%, UV 83,9%.  $MH^+$ : 430,2.

5d1 Cis-7-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno racémico



El compuesto 25 (0,34 g disueltos en THF (5 mL)) se añadió a una suspensión de LAH (0,3 g) en THF (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 40 min, antes de que se apagara con hielo/agua y se basificó con NaOH acuoso al 27%. El producto se extrajo en 2-metil-THF. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en MeOH (3 mL) y se trató con unos pocos mg de Pd/C al 5%, HCl acuoso al 37% (10 gotas) y gas hidrógeno (3 bar) a 50°C durante ~1 h y adicionalmente a ta (presión de hidrógeno de 1 bar) toda la noche. A la mañana siguiente, se añadieron unos pocos mg de Pd/C al 5% adicionales y la mezcla se hidrogenó (3 bar) a 50°C toda la noche (este procedimiento se repitió varias veces durante un total de cuatro días). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre NaOH acuoso 2M y DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se diluyó con HCl 2M en Et<sub>2</sub>O y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con HCl 2M en Et<sub>2</sub>O a 0°C. El producto precipitado se aisló por filtración. Rendimiento del ejemplo 5d1: 53 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 111): TR 0,71 min, ELSD 100%, UV 61%. MH<sup>+</sup>: 274,1.

#### Abreviaturas y lista de compuestos químicos usados

Se usan las siguientes abreviaturas. Este párrafo también resume los compuestos químicos usados junto con su fuente comercial (no incluida para disolventes estándar).

AcCl = cloruro de acetilo (por ejemplo, Aldrich 23.957-7). ACh = acetilcolina. AcOH = ácido acético. EA = enfermedad de Alzheimer. ADME = absorción-distribución-metabolismo-excreción. Bromuro de alilo (por ejemplo Fluka 05870) AlCl<sub>3</sub> = cloruro de aluminio (por ejemplo, Aldrich 29.471-3).  $\alpha_D$  = rotación óptica específica. BBr<sub>3</sub> = tribromuro de boro (usado como disolución en DCM; Aldrich 17.893-4). Boc<sub>2</sub>O = anhídrido de Boc/dicarbonato de di-*t*-butilo (por ejemplo, Aldrich 19.913-3). Salmuera = disolución acuosa saturada de cloruro sódico. BSA = albúmina de suero bovino. (*s*-Butil)litio (usado como una disolución de *ciclo*-hexano; por ejemplo Aldrich 19.559-6). cAMP = adenosina monofosfato cíclico. Celite = auxiliar de filtrado. CH<sub>2</sub>BrCl = bromoclorometano (Aldrich 13.526-7). CH<sub>3</sub>I = yoduro de metilo/yodometano (por ejemplo Aldrich 28.956-6). Célula CHO = célula de ovario de hámster chino. ClAcCl = cloruro de cloroacetilo (por ejemplo Aldrich 10.449-3). Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de cesio (Aldrich 441902). CuI = yoduro de cobre (I) (Aldrich 215554). Ciclobutanona (por ejemplo Aldrich C9.600-1). Bromuro de *ciclo*-propilmetilo/(bromometil)-*ciclo*-propano (Aldrich 24.240-3). DA = dopamina. D1 = receptor D1 de dopamina. D2 = receptor D2 de dopamina. D3 = receptor D3 de dopamina. D4 = receptor D4 de dopamina. D5 = receptor D5 de dopamina. DCM = diclorometano/cloruro de metileno. 1,6-dibromo-2-naftol (por ejemplo Aldrich D4.180-5). DMF = dimetilformamida. DMSO = dimetilsulfóxido. L-DOPA = (*levo*)-3,4-dihidrofenilalanina. DOPAC = ácido 3,4-dihidroxifenilacético (metabolito DA). CE<sub>50</sub> = concentración necesaria para inducir una respuesta a medio camino entre la línea base y la respuesta máxima para el compuesto en cuestión. ELSD = detección evaporativa de dispersión de luz. Et<sub>3</sub>N = trietilamina. Et<sub>2</sub>NH = dietilamina. EtOAc = acetato de etilo. 2-Cloro-nicotinato de etilo (por ejemplo, ABCR AV20359). EtOH al 99% = etanol absoluto. Bromuro de etilmagnesio (usado como una disolución 3M en Et<sub>2</sub>O; Aldrich 18.987-1). Et<sub>2</sub>O = dietiléter. [(1-Etoxiciclopropil)-oxi]trimetilsilano (Aldrich 332739). Etilenglicol = 1,2-etanodiol. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35% = disolución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, Aldrich 34.988-7). FLIPR = lector fluorométrico de placas de imagen. FBS = suero bovino fetal. h = horas. HBr al 48% = disolución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno. HCl al 18%/37% = disolución acuosa al 18%/37% de cloruro de hidrógeno. HCl 1M/HCl 2M = disolución acuosa 1M/2M de cloruro de hidrógeno (a menos que se anote específicamente como una disolución Et<sub>2</sub>O 2M, que está disponible comercialmente, por ejemplo Aldrich 45.518-0). HMPA = triamida hexametilfosforosa. HVA = ácido homovanílico (metabolito DA). *i* = *iso*. IBMX = 3-*t*-butil-1-metilxantina. d.i. = diámetro interno. 1-Yodopropano (por ejemplo Aldrich 17.188-3). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de potasio (por ejemplo Aldrich 20.961-9). KMnO<sub>4</sub> = permanganato de potasio (por ejemplo Aldrich 39.912-4). KO = inactivado; LDA = di-*i*-propilamida de litio (usado como una disolución de THF/heptano/etilbenceno; Fluka 62491). LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrómetro de masas. LAH = hidruro de litio y aluminio (usado como una disolución de

THF 1 M; Aldrich 21.277-6). LiCl = cloruro de litio (por ejemplo Aldrich 31.046-8). L-Selectride = tri-*s*-butilborohidruro de litio (usado como una disolución de THF 1M; Aldrich 17.849-7). MDO = metileno-di-oxi. DEM = dosis efectiva mínima. DEM<sub>Nemonapride</sub> = dosis efectiva mínima en presencia de Nemonapride. MeOH = metanol. Cloruro de metoxiacetilo (por ejemplo, Aldrich M965-3). min = minutos. DCM = disfunción cerebral mínima. 2-Metil-THF (por ejemplo Aldrich 41.424-7). MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. MTBE = metil-*t*-butiléter. *n* = *normal*. NaCNBH<sub>3</sub> = cianoborohidruro sódico (Aldrich 15.615-9). Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = bisulfito sódico (usado como una disolución acuosa al 38-40%; por ejemplo Riedel 13438). NaH = hidruro sódico (usado como una dispersión al 60%; Aldrich 45.291-2). NaO<sub>4</sub> = peryodato sódico (por ejemplo Aldrich 31.144-8). NaOH 1M/9M = disolución acuosa 1M/9M de hidróxido sódico. NaOMe = metóxido sódico (usado como una disolución ca. 5M en metanol; por ejemplo Aldrich 15.625-6). NPA = N-*n*-propil-apomorfina. 6-OHDA = 6-hidroxidopamina. PBS = solución salina tamponada con fosfato (tampón fosfato sódico 0,02 M con cloruro sódico 0,15 M, pH ajustado a 7,4). EP = enfermedad de Parkinson. CPF = córtex prefrontal. Pd/C = paladio en carbón (por ejemplo Aldrich 20.569-9). Pd(OAc)<sub>2</sub> = acetato de paladio (II) (Alfa Aesar 010516). Alcohol de piperonilo (por ejemplo Aldrich P4.940-6). PK = fármaco-cinético. TMPE = trastorno periódico del movimiento de las extremidades. Cloruro de propargilo (por ejemplo Aldrich 14.399-5). Propionaldehído (por ejemplo Aldrich 58.812-4). PTSA = hidrato de ácido *para*-toluensulfónico (por ejemplo Aldrich 40.288-5). PivCl = cloruro de pivaloilo/cloruro de trimetilacetilo (por ejemplo Aldrich T7.260-5). SPI = síndrome de piernas inquietas. ta = temperatura ambiente. TR = tiempo de retención. *s* = *secundario*. NaHCO<sub>3</sub> saturado = disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio. NH<sub>4</sub>Cl saturado = disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. SC = subcutáneo. SFC = cromatografía rápida supercrítica. Metal de sodio (por ejemplo Aldrich 28.205-7). *t* = *terciario*. TBAI = yoduro de tetra-*n*-butilamonio (por ejemplo Aldrich 14.077-5). TFA = ácido trifluoroacético. TFAA = anhídrido de ácido trifluoroacético. THF = tetrahidrofurano (seco sobre cribas moleculares de 4 Å). TLC = cromatografía de capa fina. CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> = ortoformiato de trimetilo (por ejemplo Aldrich 30.547-2). UV = pureza ultravioleta (a 254 nm a menos que se anote de forma diferente).

### Ensayo farmacológico

#### 25 Ensayo D1 cAMP

La capacidad de los compuestos para o bien estimular o inhibir la formación de cAMP mediado por el receptor D1 en células CHO que expresan de forma estable el receptor D1 recombinante humano se midió como sigue. Las células se sembraron en platos de 96 pocillos a una concentración de 11000 células/pocillo 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavaron una vez en tampón G precalentado (MgCl<sub>2</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,9 mM, IBMX 1 mM (3-*i*-butil-1-metilxantina) en PBS (solución salina tamponada con fosfato)) y el ensayo se inició por adición de 100 micro-L de una mezcla de A68930 30 nM y compuesto de ensayo diluido en tampón G (antagonismo) o compuesto de ensayo diluido en tampón G (agonismo).

Las células se incubaron durante 20 minutos a 37°C y la reacción se paró mediante la adición de 100 micro-L de tampón S (HCl 0,1 M y CaCl<sub>2</sub> 0,1 mM) y los platos se colocaron a 4°C durante 1 h. Se añadieron 68 micro-L de tampón N (NaOH 0,15 M y NaOAc 60 mM) y los platos se agitaron durante 10 minutos. Se transfirieron 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contenían 40 micro-L de acetato sódico 60 mM pH 6,2 y se añadieron 100 micro-L de mezcla IC (acetato sódico 50 mM pH 6,2, azida sódica al 0,1%, CaCl<sub>2</sub> 12 mM, BSA al 1% (albúmina de suero bovino) y 0,15 micro-Ci/mL de <sup>125</sup>I-cAMP). Después de unas 18 h de incubación a 4°C los platos se lavaron una vez y se contaron en un contador Wallac TriLux.

#### 40 Ensayo D2 cAMP

La capacidad de los compuestos para o bien estimular o inhibir la inhibición mediada por receptor D2 de formación de cAMP en células CHO transfectadas con el receptor D2 humano se midió como sigue. Las células se sembraron en platos de 96 pocillos a una concentración de 8000 células/pocillo 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavaron una vez en tampón G precalentado (MgCl<sub>2</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,9 mM, IBMX 1 mM en PBS) y el ensayo se inició por adición de 100 micro-L de una mezcla de quinpirol 1 micro-M, forskolina 10 microM y compuesto de ensayo en tampón G (antagonismo) o forskolina 10 micro-M y compuesto de ensayo en tampón G (agonismo).

Las células se incubaron 20 minutos a 37°C y la reacción se paró mediante la adición de 100 micro-L de tampón S (HCl 0,1 M y CaCl<sub>2</sub> 0,1 mM) y los platos se pusieron a 4°C durante 1 h. Se añadieron 68 micro-L de tampón N (NaOH 0,15 M y acetato sódico 60 mM) y los platos se agitaron durante 10 minutos. Se transfirieron 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contenían 40 micro-L de NaOAc 60 mM pH 6,2 y se añadieron 100

micro-L de mezcla IC (NaOAc 50 mM pH 6,2, azida sódica al 0,1%, CaCl<sub>2</sub> 12 mM, BSA al 1% y 0,15 micro-Ci/ml de <sup>125</sup>I-cAMP). Después de una incubación de 18 h a 4°C los platos se lavaron una vez y se contaron en un contador Wallac TriLux.

#### Ensayo D5

- 5 Estimulación dependiente de la concentración de la liberación de Ca<sup>2+</sup> intracelular por dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas por hD5. Las células se cargaron con fluoro-4, un tinte indicador de calcio, durante 1 h. La respuesta de calcio (cambio de fluorescencia) se monitorizó mediante FLIPR (lector fluorométrico de placas de imagen) durante 2,5 min. Las respuestas pico (CE<sub>50</sub>) se promediaron a partir de pocillos duplicados para cada punto de dato y se representaron con concentraciones de fármaco (cf. Figura 1 para dopamina).
- 10 Las curvas de efectos de concentración a agonistas se construyeron añadiendo diferentes concentraciones a diferentes pocillos usando un Lector de Fluorescencia de Placas de Imagen (FLIPR™) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las curvas se ajustaron con ecuación sigmoideal de respuesta a la dosis  $I = I_{max}/(1+(CE_{50}/[Agonista])^n)$ , donde el valor CE<sub>50</sub> es la concentración de agonista que produjo activación media-máxima, y n es el coeficiente de Hill. Los ataques se hicieron usando el software Graphpad Prism 4 (San Diego, CA).

#### 15 Disecciones D1/D2

- Los agonistas de dopamina pueden tener actividad en cualquiera de los receptores tipo D1, los receptores tipo D2 o ambos. Se ha usado la respuesta de rotación en ratas con lesiones 6-OHDA unilaterales para evaluar los compuestos por su capacidad para estimular ambos tipos de receptores e inducir la rotación [Ungerstedt, Arbuthnott; Brain Res., 24, 485 (1970); Setler, Sarau, Zirkle, Saunders; Eur. J. Pharmacol., 50(4), 419 (1978); Ungerstedt, Herrera-Marschitz, Jungnelius, Stähle, Tossman, Zetterström; en "Advances in Dopamine Research" (Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, Oxford, pág. 219 (1982)]. Los experimentos consisten en determinar una dosis efectiva mínima (DEM) para inducir la rotación para el compuesto en cuestión. Una vez que se ha determinado una DEM, se realiza un segundo experimento para determinar la DEM del compuesto para vencer el bloque de Nemonapride (DEM<sub>Nemonapride</sub>). Nemonapride es un antagonista tipo D2 que bloquea el receptor tipo D2, por lo tanto cualquier rotación observada sería dependiente de la actividad en el receptor tipo D1. Finalmente, una vez que se conoce la DEM<sub>Nemonapride</sub> se hace marchar un tercer experimento usando la dosis DEM<sub>Nemonapride</sub> y observando el efecto del antagonista tipo D1, SCH 23390 solo, el antagonista tipo D2, Nemonapride solo y finalmente, el efecto del tratamiento combinado con SCH 23390 y Nemonapride. Este tercer experimento confirma la actividad del compuesto a ambos receptores ya que cualquier antagonista solo puede solo inhibir parcialmente la respuesta de rotación inducida por el compuesto de ensayo mientras el tratamiento de combinación bloquea completamente todas las rotaciones en las ratas [Arnt, Hytell; Psychopharmacology, 85(3), 346 (1985); Sonsalla, Manzino, Heikkila; J. Pharmacol Exp. Ther., 247(1), 180 (1988)]. Este modelo se validó usando Apomorfina como el compuesto de prueba de principio para agonistas tipo D1/tipo D2 mezclados.

#### Modelo de superioridad

- 35 La apomorfina y L-DOPA son capaces de invertir los déficits de movilidad en un modelo de ratón de disminución severa de dopamina. Tanto la apomorfina como la L-DOPA estimulan los receptores de dopamina tipo D1 y D2. Pramipexol, un agonista de receptores tipo D2 es ineficaz en este modelo. Algunos de los compuestos incluidos en esta memoria se han probado en este modelo y muestran un perfil similar a la apomorfina y la L-DOPA en que son capaces de restaurar la locomoción en los ratones. De esta forma, estos compuestos son "superiores" a otros compuestos, tales como pramipexol, que se dirige solo a receptores tipo D2.

#### Modelo de disquinesia

- El perfil disquinético de algunos de los compuestos de fórmula I se estudió usando un modelo animal descrito en la bibliografía [Lundblad, Andersson, Winkler, Kirik, Wierup, Cenci; Eur. J. Neurosci., 15(1), 120 (2002)]. En este paradigma algunos de los compuestos de fórmula I dieron menos disquinesias que L-DOPA o apomorfina en animales no pretratados con el fármaco. Algunos de los compuestos de la fórmula I redujeron adicionalmente las disquinesias inducidas por L-DOPA de forma significativa más que lo observado cuando los animales cambian de L-DOPA a pramipexol.

## Métodos – Cultivo celular

El constructo de expresión D5 humano (hD5) se hizo usando un vector pEXJ modificado. Una línea celular estable que expresa una proteína Galpha 16 G humana promiscua (CHO-Ga16) se compró de (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células se cultivaron en medio HAMS F-12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía FBS (suero bovino fetal) al 10%, L-glutamina al 1% y penicilina/estreptomicina (P/S) al 1% a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%. 48 h antes del ensayo, las células CHO-Ga16 se transfectaron de forma temporal con ADN de receptor hD5 usando un método lipofectamina Plus (Invitrogen, Carlsbad, CA), y se deja crecer durante 1 día en suero y medio libre de P/S. 24 h antes del ensayo, las células CHO-Ga16 transfectadas con hD5 se sembraron a una densidad de 10.000 células por pocillo en platos de 384 pocillos de base clara con paredes negras con poli-D-lisina (Becton, Dickinson, USA). Las células se cultivaron entonces en medio de crecimiento celular HAMS F-12 que contenía FBS al 1,5%, L-glutamina al 1% y penicilina/estreptomicina (P/S) al 1% a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%.

## Métodos – Ensayos de movilización de calcio intracelular

Para medidas de concentración de calcio libre intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ), el medio de cultivo se sustituyó con un tampón de carga recién preparado. El tampón de carga contiene 1X HBSS (Invitrogen), HEPES 20 mM (Sigma), BSA al 0,1% (Sigma), Fluoro-4-AM 1,5 micro-M (Molecular Probes) y probenecid 2,5 mM (recién preparado) (Sigma). Los platos se incubaron durante 1 h a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% y se lavaron tres veces con tampón de lavado. El tampón de lavado contiene los mismos componentes que el tampón de carga excluyendo Fluo-4-AM. Las células se colocaron entonces en un lector de fluorescencia de placas de imagen (FLIPR™, Molecular Devices) para monitorizar la fluorescencia celular antes y después de la adición de varios compuestos.

Los compuestos de interés se diluyeron en tampón de lavado a una concentración final 4X y se hicieron alícuotas en un plato de fondo redondo claro. El tinte se excitó a la longitud de onda de 488 nm usando un láser de ión de argón y la señal se detectó usando la emisión estándar de 510-570 nm [Sullivan, Tucker, Dale; Methods Mol. Biol., 114, 125 (1999)]. Las curvas de efectos de concentración para agonistas se construyeron añadiendo diferentes concentraciones a diferentes pocillos. La fluorescencia relativa se mide restando la fluorescencia basal de la pico después de la adición de fármaco. Los datos se recogieron después y se analizaron usando el software FLIPR™ y GraphPad Prism 4.

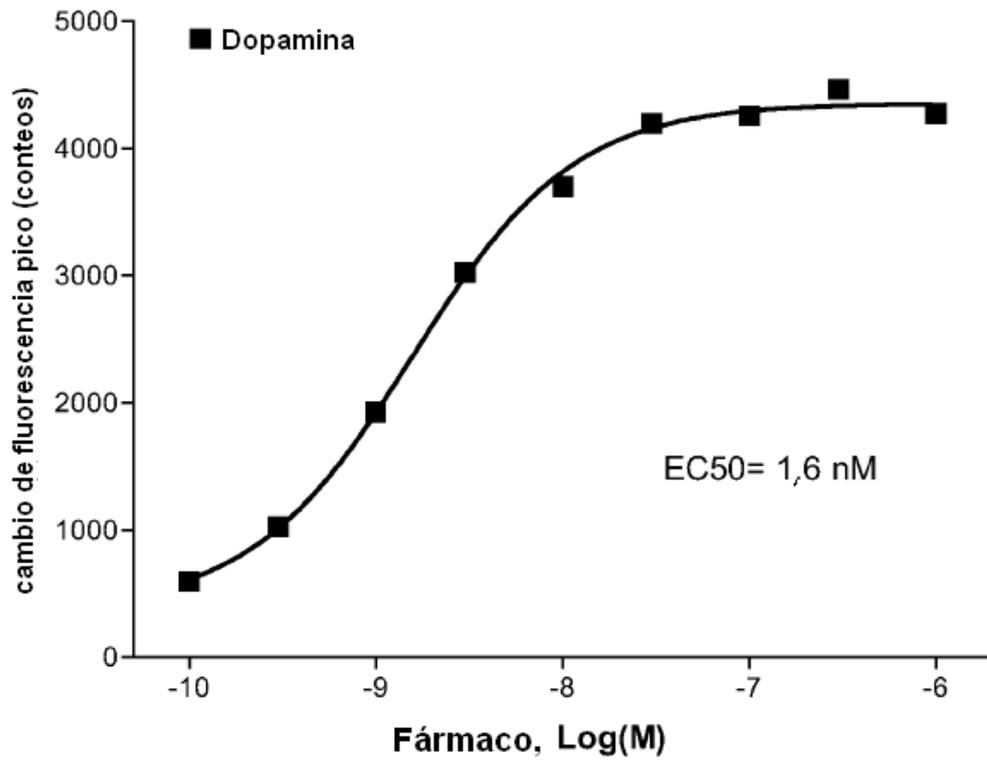
Las actividades antagonistas de los compuestos se probaron para su inhibición de la señal obtenida por ligandos agonistas. Las células se pre-incubaron con compuestos a concentraciones crecientes y después se estimularon con agonistas usando los métodos descritos anteriormente.

30 Ensayo de hepatocito *in vitro*

Se compraron hepatocitos de rata macho (Sprague Dawley) acumulados criopreservados y hepatocitos humanos acumulados de 10 donantes (hombre y mujer) de In Vitro Technologies Inc., BA, USA. Las células se descongelaron a 37°C en un baño de agua, las células vivas se contaron y se sembraron en un total de 100 micro-L en medio de Eagle modificado con Dulbecco (alta glucosa) con tampón Hepes 5 mM en platos de 96 pocillos, cada pocillo conteniendo 250.000 y 500.000 células/mL para hepatocitos de rata y humanos, respectivamente. Las incubaciones se comenzaron después de 15 min de pre-incubación y pararon en los puntos temporales de 0, 5, 15, 30 y 60 min para ratas y a 0, 30, 60, 90 y 120 min para hepatocitos humanos. Las incubaciones se pararon por adición de unos volúmenes iguales de hielo-acetonitrilo frío que contenían HCl 1 M al 10%. Después de la centrifugación, 20 micro-L de los sobrenadantes se inyectaron en una Columna de HPLC Atlantis dC18 3 micro-m, 150 x 2,1 mm de d.i., (Waters, MA, USA). La fase móvil tenía la siguiente composición: A: 5% de acetonitrilo, 95% de H<sub>2</sub>O, 3,7 ml/l de NH<sub>3</sub> acuoso al 25%, 1,8 mL/L de ácido fórmico. Fase móvil B: 100% de acetonitrilo y 0,1% de ácido fórmico. El caudal fue 0,3 ml/min. El gradiente operó de 0% a 75% de B desde 5 min a 20 min y el eluido se analizó usando un espectrómetro de masas Q-TOFmicro (Waters, MA, USA). La formación del producto/metabolito se confirmó por medidas exactas de masa y la comparación con un estándar sintetizado que da tiempos de retención coincidentes.

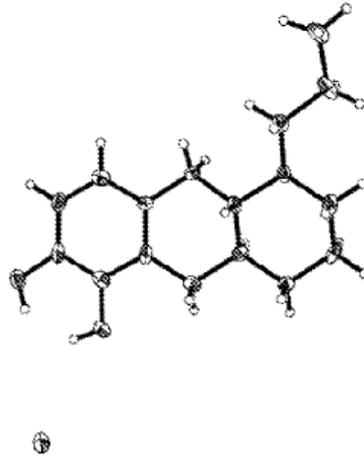
**REIVINDICACIONES**

1. El compuesto, (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[*a*]antraceno, caracterizado por que es el enantiómero (6aR,10aR) esencialmente puro, en donde el exceso enantiomérico (6aR,10aR) es al menos de 60%, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para usar como un medicamento.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos de un mamífero.
- 10 5. Un compuesto según la reivindicación 4, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington en un mamífero.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de psicosis, impotencia, fallo renal, fallo cardíaco, hipertensión, discapacidad cognitiva, síndrome de piernas inquietas (SPI), trastorno de movimiento periódico de las extremidades (TMPE), trastornos del movimiento, pobreza de movimiento, trastornos disquinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.
- 15 7. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de depresión, trastorno bipolar y ansiedad en un mamífero.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de discapacidad cognitiva asociada con un trastorno o enfermedad seleccionada de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia, trastorno de ansiedad, deficiencia de memoria asociada a la edad, depresión, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) o trastorno por estrés post-traumático (TEPT) en un mamífero.
- 20 9. El compuesto para usar en el tratamiento según la reivindicación 4-8, en que el mamífero es un sujeto humano.



Curva de respuesta a la dosis para dopamina.

**Fig. 1**



Estructura cristalina del ejemplo 2d2. La configuración absoluta se determinó mediante la dispersión anómala del átomo de bromo "pesado".

**Fig. 2**