

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 585**

51 Int. Cl.:

C07D 295/104 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2010 E 10783009 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2439202**

54 Título: **Compuestos inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1**

30 Prioridad:

04.06.2009 ES 200901402

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

13.09.2016

73 Titular/es:

LABORATORIOS SALVAT, S.A. (100.0%)

C/ Gall 30-36

08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CATENA RUIZ, JUAN LORENZO;

SERRA COMAS, CARME;

REY PUIGGROS, ÓSCAR;

ANTOLÍN HERNÁNDEZ, ALBERT y

MONLLEO MAS, ESTER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 582 585 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

Compuestos inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

La presente invención se refiere a derivados de perhidroquinolina y perhidroisoquinolina y a dichos compuestos para usar en el tratamiento de ciertas enfermedades.

5 Estado de la técnica

Los glucocorticoides (cortisol en los humanos, corticosterona en ratones y ratas) son un grupo importante de adrenocorticosteroides que regulan muchos procesos metabólicos y homeostáticos y constituyen un elemento clave de la respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan a través de los receptores glucocorticoides intracelulares y en algunos tejidos, a través de receptores mineralocorticoides, siendo ambos factores de transcripción nuclear. La acción de los glucocorticoides sobre los tejidos diana depende no solo de las concentraciones de esteroides en circulación y de la expresión celular de los receptores, sino también de las enzimas intracelulares que determinan de forma crítica hasta que punto los glucocorticoides tendrán acceso a los receptores en forma activa. Las deshidrogenasas de 11 beta-hidroxiesteroides (11beta-HSD) catalizan la interconversión entre el principal 11-hidroxi-glucocorticoide activo (cortisol en el hombre) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona en el hombre).

La enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) reconvierte los glucocorticoides inactivos en activos, desempeñando de este modo un papel importante en la modulación de la concentración de agonistas celulares y por consiguiente, en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. Se ha descrito que la sobreexpresión de 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a obesidad visceral y al fenotipo similar al del síndrome metabólico. En su conjunto, estos datos confirman significativamente el papel importante de 11beta-HSD1 en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de la glucosa y de los parámetros lipídicos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta hormona podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lipídicos elevados y/o reducir el peso de sujetos obesos.

La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en el hombre podía tener efectos beneficiosos se ha conseguido empleando carbenoxolona, un fármaco antiulceroso que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina, lo que indica que la inhibición de la 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de cortisol en las células y por ello, minimizar algunos de sus efectos perjudiciales.

Los estudios realizados con el inhibidor inespecífico carbenoxolona ponen de manifiesto la importancia de desarrollar inhibidores específicos de la 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y provoca un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 sería bien tolerada, porque se ha observado que los ratones "knockout" de 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (cf. Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, vol. 94, pp. 14924-14929). Otros estudios indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 pueden ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea elevada (cf. Masuzaki et al., J. Clin. Invest. 2003, vol. 112, pp. 83- 90), para reducir la presión ocular (cf. Rauz et al., Q J Med 2003, vol. 96, pp. 481-490), para mejorar la capacidad cognitiva (cf. Sandeep et al., Proc Natl Acad Sci. USA 2004, vol. 101, pp. 6734-6739) o para mejorar las deficiencias asociadas con la enfermedad de Alzheimer. En su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 puede ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas del glaucoma, la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

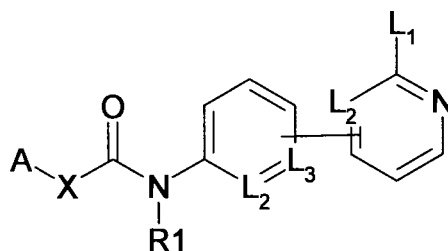
Los glucocorticoides aumentan el riesgo de glaucoma por elevar la presión intraocular cuando se administran exógenamente y en ciertas condiciones de producción incrementada tales como el síndrome de Cushing. La elevación de la presión intraocular inducida por corticosteroides está causada por una resistencia incrementada al reflujo acuoso debida a cambios inducidos por glucocorticoides.

11beta-HSD1 se expresa en las células basales del epitelio corneal y en las células epiteliales no pigmentadas. El ARNm del receptor de glucocorticoides se ha detectado en el retículo trabecular, mientras que en las células epiteliales n< pigmentadas estaba presente ARNm para el receptor de glucocorticoides, el receptor de mineralocorticoides y 11beta-HSD1. La administración de carbenoxolona a pacientes dio como resultado una disminución importante en la presión intraocular (cf. Rauz et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001, vol. 42, pp. 2037-2042), lo que sugiere un papel para los inhibidores de HSD1 en el tratamiento del glaucoma.

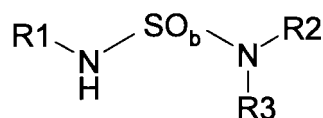
Se ha descrito la expresión de isoenzimas de 11beta-HSD en los ojos humanos y de roedores (cf. Stokes et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000, vol. 41, pp. 1629-1638), en particular, 11beta-HSD1 en células epiteliales ciliares, lo que plantea la posibilidad de un papel en la producción de humor acuoso y en la regulación de la presión intraocular. En el humor acuoso, las concentraciones de cortisol son aproximadamente 14 veces superiores a las de cortisona. Esto sugiere en gran medida un predominio de actividad 11 beta-reductasa HSD1. En un estudio controlado de doble ciego con pacientes con glaucoma se observó que el tratamiento con carbenoxolona redujo significativamente la presión intraocular por lo que inhibidores de 11beta-HSD1 pueden representar una estrategia terapéutica adecuada para el tratamiento de glaucoma.

El documento W02007026920 describe compuestos de N-arilamida y compuestos relacionados como inhibidores de la

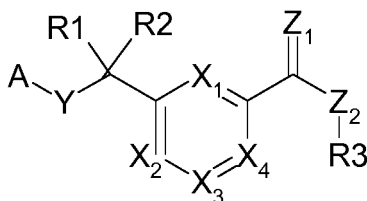
cinasa Rho (ROCK), así como composiciones farmacéuticas y el uso de las mismas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con ROCK.



5 El documento WO2006106423 describe compuestos N-piridilheterociclilsulfonamidas y el uso de los mismos como moduladores de 11beta-HSD1.



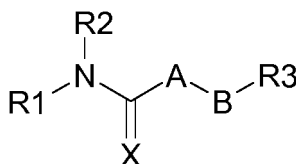
El documento WO2006048330 describe compuestos N-bencilsulfonamidas y derivados relacionados como inhibidores de 11beta-HSD1, composiciones farmacéuticas y uso de los mismos en terapia.



10 El documento EP1935420A1 describe derivados de 2-adamantil-butiramida como inhibidores de 11beta-HSD1.

Roche et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2674-2678) describe derivados de diamida de ácido pentacídico restringidos conformacionalmente como inhibidores potentes de inhibidores de 11beta-HSD1.

El documento WO2003045367 describe compuestos derivados de piridilalquilurea, algunos de los cuales son estructuralmente similares a los de la presente invención pero con un uso distinto.



15

No obstante, es deseable proporcionar nuevos compuestos inhibidores de 11beta-HSD1

Descripción de la invención

20 La presente invención proporciona nuevos compuestos derivados de perhidroquinolina y perhidroisoquinolina de fórmula (I) que son efectivos como inhibidores de 11beta-HSD1 y presentan selectividad para 11beta-HSD1 con respecto a 11 beta-HSD2.

Así, un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según se definen en la reivindicación 1.

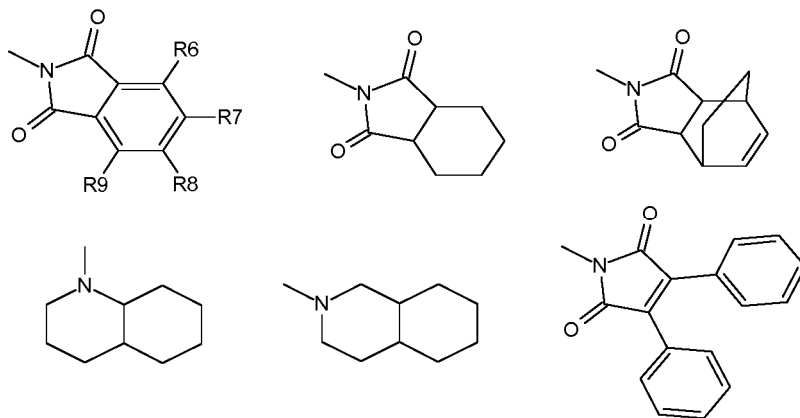
En una realización particular de la invención, s es 0 y p es 1. En otra realización particular de la invención, s es 1 y p es 0.

En otra realización particular de la invención, W1 y W2 están seleccionados independientemente de un enlace, S y

NR1. En otra realización particular de la invención, R1 es H.

En otra realización particular de la invención, V está seleccionado de -CO-T, -CS-T y -SO₂-T.

En otra realización particular de la invención, V está seleccionado de



- 5 En otra realización particular de la invención, R2 y R3 están seleccionados independientemente de H, COR₄, SO₂R₄, C₁₋₄ alquilo, fenilo, naftilo, bencilo, fenetilo, C₁₋₄ alquenilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo y heterociclo, en particular, 2-furanilo, 2-tiofenilo, 2-(1-metilindol), quinolina, isoquinolina, 2-benzofuranilo.

- 10 En otra realización particular de la invención, cuando R2 o R3 son independientemente fenilo, bencilo, fenetilo, o cicloalquilo C₃₋₁₀, R2 o R3 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y OR₄.

En otra realización particular de la invención, cuando R2 o R3 es un cicloalquilo este puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios anillos bencénicos condensados con el cicloalquilo, el benceno puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcóxido o halógeno.

- 15 En otra realización particular de la invención, R4 y R5 están seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, bencilo, fenetilo y fenilo.

En otra realización particular de la invención, R4 y R5 pueden estar opcionalmente unidos entre sí formando un ciclo de 3 a 8 miembros.

En otra realización particular de la invención, R6, R7, R8 y R9 están seleccionados independientemente de H, OR₄, F y Cl.

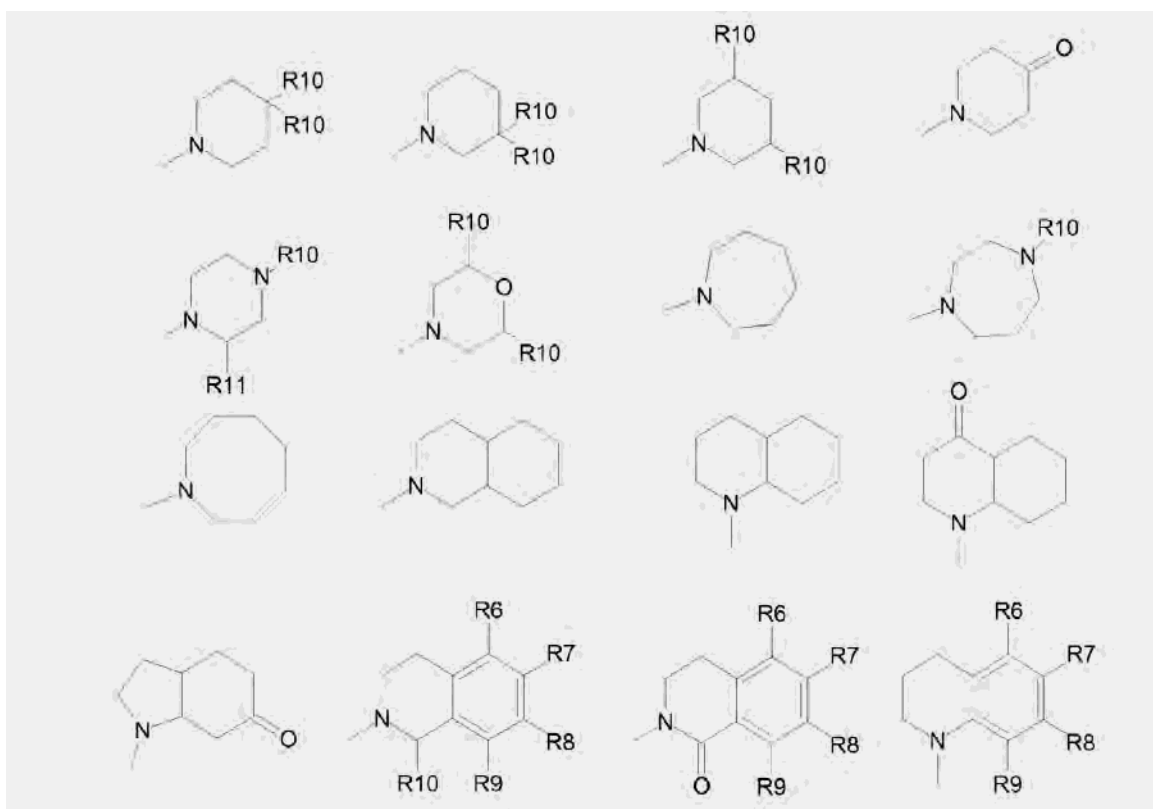
- 20 En otra realización particular de la invención, R10 está seleccionado de H, OH, F, C₁₋₄ alquilo, COOR₁₁, COR₁₁, fenilo, bencilo y bencidrido.

En otra realización particular de la invención, R10 está seleccionado de fenilo, bencilo y bencidrido, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, seleccionados independientemente de F, OR₄, CF₃, COR₄ y C₁₋₄ alquilo.

- 25 En otra realización particular de la invención, R11 está seleccionado de H y C₃₋₁₀cicloalquilo.

En otra realización particular, T está seleccionado de NR₂R₃, R₂, OR₂ y SR₂.

En otra realización particular, T está seleccionado de



Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento, en particular para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades causadas por trastornos asociados con 11beta-HSD1, en particular glaucoma, presión ocular elevada, trastornos metabólicos, obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, diabetes, en particular diabetes de tipo II, aterosclerosis, síndrome de Cushing, soriasis, artritis reumatoide, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer o neurodegeneración, preferentemente para la profilaxis o el tratamiento de glaucoma o síndrome metabólico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento destinado a la profilaxis o el tratamiento de enfermedades causadas por trastornos asociados con 11beta-HSD1, en particular uno de los trastornos mencionados anteriormente.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de fórmula (I) descritos como ejemplos o como intermedios.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más compuestos que sean útiles para la profilaxis o tratamiento de enfermedades tales como glaucoma, presión ocular elevada, trastornos metabólicos, tales como obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión y/o diabetes, en particular diabetes de tipo II, aterosclerosis, síndrome de Cushing, soriasis, artritis reumatoide, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y/o neurodegeneración.

El término "C₁₋₄ alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los términos "C₂₋₄ alquenoilo" y "C₂₋₄ alquinilo", solos o en combinación, significan un radical de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces insaturados.

El término "C₃₋₁₀ cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado y que solo consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Son ejemplos de C₃₋₁₀ cicloalquilo los siguientes: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-triciclo[3.3.1]^{3,7}decanilo, 2-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanilo y 2-biciclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" se refiere a que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcocarbonilo, etc.

El término "arilo", solo o en combinación se refiere a radicales de anillo único y de múltiples anillos, que incluyen radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a 18 átomos de carbono de anillo, tales como radicales

fenilo o naftilo, preferentemente un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o varios sustituyentes, preferentemente de uno a tres, elegidos independientemente entre sí de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcocicarbamoilo, metilendioxi, carboxi, alcocicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO₂, amino-SO₂-, cicloalquilo y similares. Se prefiere fenilo o naftilo, en particular fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces, preferentemente una o dos veces por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometoxi, nitro y trifluorometilo. Se prefiere en particular el fenilo.

Los términos "bencilo" y "fenetilo", pueden tener opcionalmente uno o varios sustituyentes, elegidos independientemente entre sí de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcocicarbamoilo, metilendioxi, carboxi, alcocicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO₂, amino-SO₂-, cicloalquilo y similares.

El término "heterociclo", solo o en combinación, significa un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o varios heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados. El heterociclo puede estar sustituido sobre uno o varios átomos de carbono por ejemplo por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, etc. y/o sobre un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcocicarbonilo, alcanoilo, fenilo o fenilalquilo o sobre un átomo de nitrógeno terciario (es decir, =N-) por oxido, prefiriéndose especialmente halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Ejemplos de grupos heterociclo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepina, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolilo (p. ej. imidazol-4-ilo y 1-benciloxicarbonilimidazol-4-ilo), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, hexahidropirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (p. ej. 2-indolilo), quinolilo (p. ej. 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-oxido-2-quinolilo), isoquinolilo (p. ej. 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahidroquinolilo (p. ej. 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo (p. ej. 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxoisoquinolilo) bencimidazolilo, benzotiazolilo y quinoxalinilo. Los ejemplos preferidos son tiofenilo, quinolilo, piperidilo, morfolilo, tiomorfolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo.

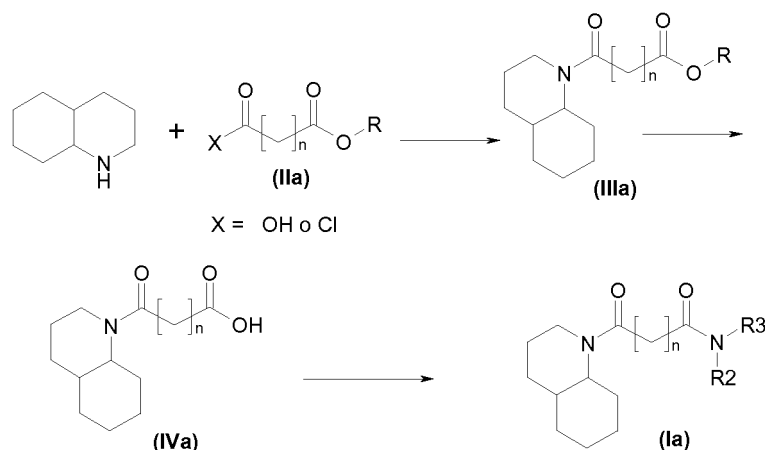
El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro.

Según la invención, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-HSD1.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que los comúnmente entendidos por una persona experta en el campo de la invención. Procedimientos y materiales que sean similares o equivalentes a los aquí descritos pueden ser usados en la práctica de la presente invención. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, etapas o estereoisómeros de los compuestos involucrados. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención.

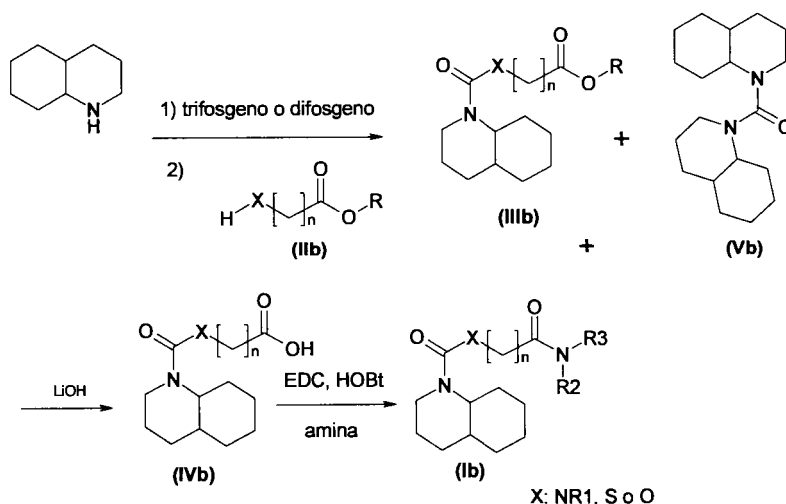
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse siguiendo distintos procedimientos conocidos por cualquier persona experta en el campo de la síntesis orgánica, en particular por los procedimientos generales que se presentan en los esquemas siguientes. Los materiales de partida para los procedimientos preparativos están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos de la bibliografía. En todos ellos se parte de la perhidroquinolina pero son análogos para la perhidroisoquinolina.

Esquema 1



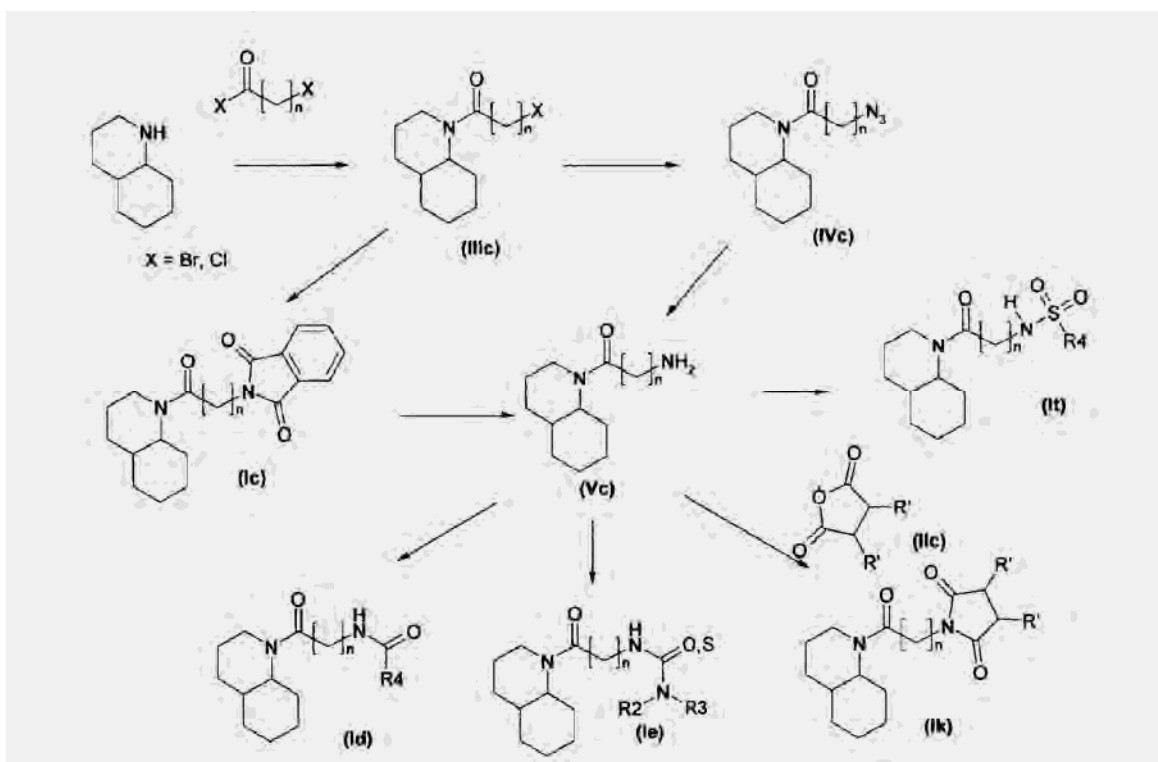
Según este procedimiento un ácido-éster (IIa) se trata con la decahidroquinolina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, como por ejemplo la combinación de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), o mediante la conversión del ácido al correspondiente haluro de acilo con una gran variedad de reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de oxalilo, etc. En presencia de una base terciaria como Et₃N (Elmore, Amino Acids Pep. Proteins 2001, vol. 32, pp. 107-162) para obtener el intermedio amido-éster (IIIa). La diamida (Ia) se obtiene mediante una saponificación anterior del compuesto (IIIa) en medio acuoso con bases del tipo LiOH, NaOH, etc. y posterior formación de la diamida con cualquiera de los procedimientos previamente descritos para el intermedio (IIIa).

Esquema 2



El esquema 2 muestra la reacción de la decahidroquinolina con difosgeno o trifosgeno y la posterior adición de derivados de tipo amino-éster, hidroxi-éster o mercapto-éster que proporcionan respectivamente los intermediarios de tipo urea-éster, carbamato-éster o tiocarbamato-éster. Posteriormente se realiza un tratamiento similar de desprotección y acoplamiento al descrito en el esquema 1 para la obtención de los derivados amida.

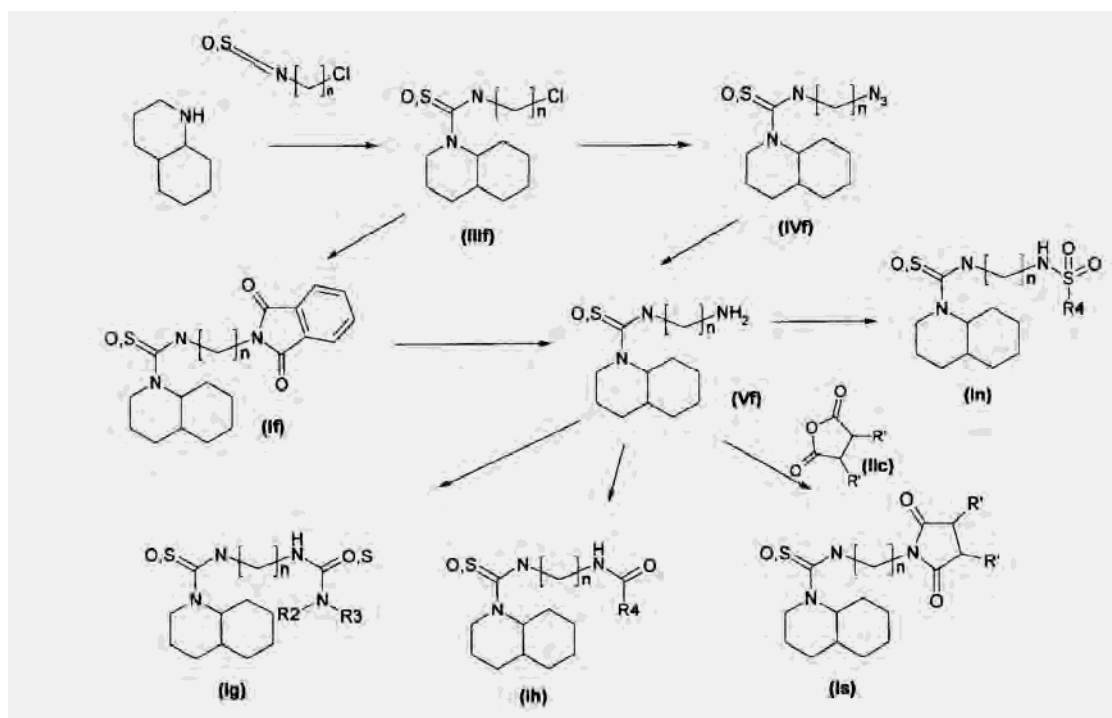
Esquema 3:



5

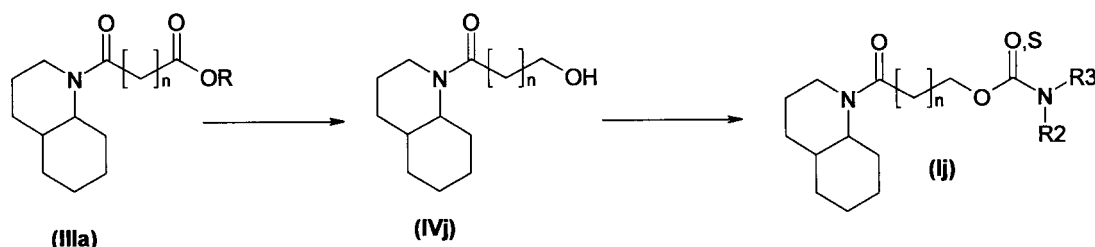
10

Esquema 4



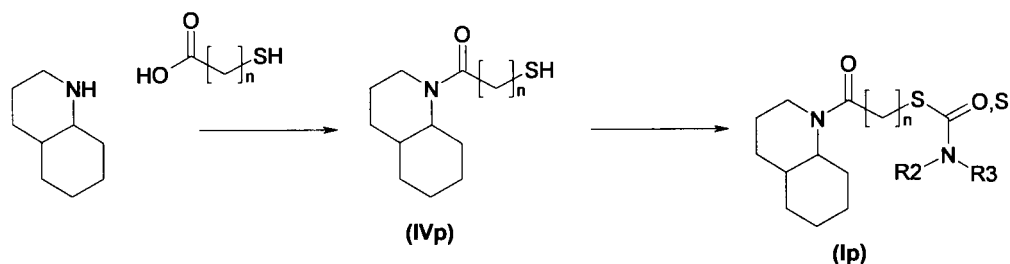
15

Esquema 5



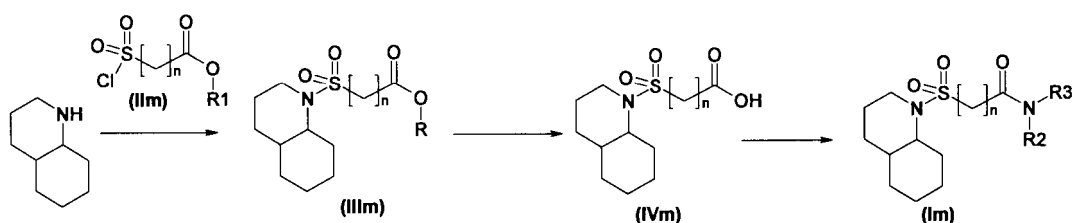
20

Esquema 6



El esquema 6 muestra un procedimiento de preparación de los compuestos de la presente invención de tipo amido-S-tiocarbamato y amido-ditiocarbamato. Tras la formación de la amida intermedia (IVp) por procedimientos previamente descritos y su posterior reacción con isocianato, tiocianato, cloruro de carbamoilo o cloruro de tiocarbamoilo proporciona el S-tiocarbamato o ditiocarbamato (Ip).

Esquema 7



El esquema 7 muestra un procedimiento de preparación de la sulfonamida (Im) en el que se hace reaccionar decahidroquinolina con el cloruro de éster sulfonílico (IIIm). El tratamiento de desprotección y acoplamiento previamente descrito en el esquema 1 proporciona las sulfonamidas (Im).

Los siguientes ejemplos sirven para una mejor ilustración de la invención, pero no deben ser considerados como limitantes de ella.

La nomenclatura utilizada en el presente documento se basa en el programa informático del instituto Beilstein denominado AUTONOM (Automatic Nomenclature), que usa la nomenclatura sistemática de la IUPAC

Abreviaturas:

AcOEt	acetato de etilo
Salmuera	solución saturada de NaCl
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtsN	triethylamina
EtOH	etanol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
MeOH	metanol
EM	espectrometría de masas
m/z	proporción masa/carga
ta	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano

TLC	cromatografía en capa fina
tr	tiempo de retención
UV	ultravioleta

Datos generales:

- 5 Los productos se analizaron usando un equipo de HPLC-UV-EM de Agilent provisto de un detector UV de longitud de onda variable y de un espectrómetro de masas modelo 1100 VL. La longitud de onda empleada para la detección UV fue 210 nm, mientras que el detector de EM se ha operado en modo de ionización por electropulverización positiva y ha realizado un barrido de m/z 100 a 700. En cuanto a la separación cromatográfica, la columna empleada ha sido una Kromasil 100 C18, 40 x 4,0 mm, 3,5 μ m y se han inyectado 5 μ l. Para la elución se ha seguido uno de los dos
- 10 gradientes de solventes que se describen a continuación:

Procedimiento A: B al 5-90 %, 0-8 min; B al 90 %, 8-11 min; B al 5 %, 9-11 min. El caudal de la fase móvil es de 0,7 ml/min.

Procedimiento B: B al 5-90 %, 0-4,5 min; B al 90 %, 4,5-6 min; B, al 5 %, 6-7 min. El caudal de la fase móvil es de 1,4 ml/min.

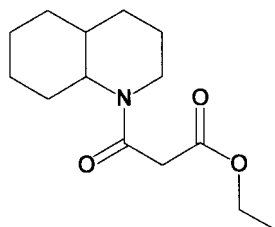
- 15 En ambos casos, el solvente A consiste en ácido fórmico al 0,2 % en agua, mientras que B es ácido fórmico al 0,2 % en acetonitrilo.

Alternativamente, se lleva a cabo el análisis por medio de equipo de HPLC-UV-EM de Waters provisto con un detector que tiene diodos en serie y un espectrómetro de masas modelo EMD1000. La longitud de onda usada para detectar UV fue 210 nm, mientras que el detector de EM descrito se ha operado en un modo de ionización por electropulverización positiva y se ha realizado un escaneo de 100 a 700 m/z. En cuanto a la separación cromatográfica, la columna usada fue una Kromasil C18 de 2,1 x 50 mm, se inyectaron 3,5 μ m y 2 μ l. Para la elución, se siguió el siguiente gradiente:

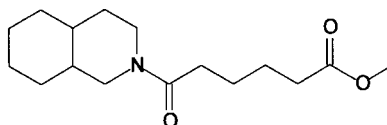
20

Procedimiento C: B al 5-100 %, 0-5 min; B al 100 %, 5-6,5 min; B al 5 %, 6,5-8 min. El caudal de la fase móvil es 0,5 ml/min.

- 25 **Intermedio IIIa.1: 3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropionato de etilo.**



- A una solución de 1,5 ml (10 mmol) de decahidroquinolina en 100 ml de AcOEt se añaden 3,38 ml de Et₃N y 1,44 ml (11 mmol) de 3-cloro-3-oxopropionato de etilo. La solución resultante se mantiene con agitación a reflujo durante 10 h. A continuación se añade agua y se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae una vez más con AcOEt. Se juntan las fases orgánicas y se lavan primero con solución al 5 % de NaHCO₃ y posteriormente con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g de un aceite amarillo. Es identificado como el intermedio **IIIa.1**. Procedimiento A: tr: 6,75 min; m/z: 268.
- 30

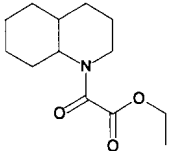
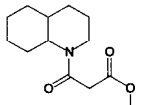
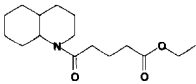
Intermedio IIIa.2: éster metílico del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico

- 35 A una mezcla formada por 1,1 ml (8,32 mmol) de decahidroisoquinolina, 1,5 ml (10 mmol) de adipato de monometilo, 2 g (15 mmol) de HOBT y 2,9 g (15 mmol) de EDC se añaden 80 ml de AcOEt y a continuación, 3 ml (22 mmol) de Et₃N. La solución formada se mantiene con agitación durante 18 h. A continuación, se trata con agua y AcOEt, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con AcOEt. Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con solución de NaHCO₃ saturada, HCl 1N y salmuera. A continuación se secan sobre Na₂SO₄

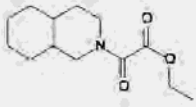
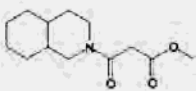
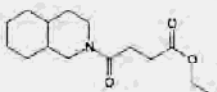
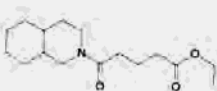
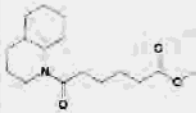
anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 1,5 g de un aceite identificado como el intermedio IIIa.2.

Procedimiento B: tr: 3,66 min/ 3,78; m/z: 282/282.

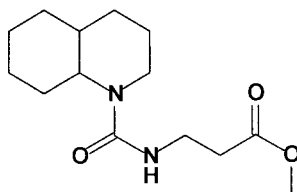
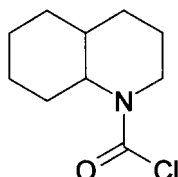
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar a los intermedios IIIa.1 o IIIa.2:

Int.	estructura	nombre	Proced.	tr. (min)	m/z
IIIa.3		Éster etílico del ácido (octahidroquinolin-1-il)oxoacético	A	6,83	240
IIIa.4		Éster etílico del ácido 3- (octahidroquinolin-1-il)-3- oxopropiónico	A	6,37	254
IIIa.5		Éster etílico del ácido 5- (octahidroquinolin-1-il)-5- oxopentanóico	A	6,96	282

5

IIIa.6		Éster etílico del ácido (octahidroisoquinolin-2- il)oxoacetico	A	6,83 7,05	240 240
IIIa.7		Éster metílico del ácido 3- (octahidroisoquinolin-2-il)-3- oxopropiónico	A	5,86 6,09	240 240
IIIa.8		Éster etílico del ácido 4- (octahidroisoquinolin-2-il)-4- oxobutírico	A	6,72 6,92	268 268
IIIa.9		Éster etílico del ácido 5- (octahidroisoquinolin-2-il)-5- oxopentanóico	A	7,13 7,85	282 282
IIIa.10		Éster metílico del ácido 6- (octahidroquinolin-1-il)-6- oxohexanóico	B	3,670	282

Intermedio IIIb.1: Ester metílico del ácido 3-[(octahidroquinolin-1- carbonil)amino]propiónico.

**Etapla 1:**

- 5 Se disuelven 2,5 g (18 mmol) de decahidroquinolina en 150 ml de diclorometano y a la solución formada se añaden lentamente 2,7 g (9 mmol) de trifosgeno, evitando que la temperatura supere los 25 °C. La mezcla resultante posteriormente se lleva a reflujo durante 18 h. Posteriormente se evapora a sequedad y el residuo obtenido se purifica mediante filtración en gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt, obteniendo 2 g de un aceite amarillento identificado como 1-clorocarboniloctahidroquinolina.

IR: 1729.

10 **Etapla 2:**

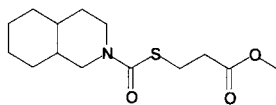
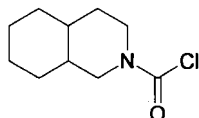
- Se disuelven 0,5 g (3,5 mmol) del clorhidrato del éster metílico del ácido 3-aminopropiónico, en 5 ml de THF anhidro y 0,9 ml de Et₃N. Una vez disuelto se añade lentamente 650 mg de 1-clorocarboniloctahidroquinolina y se lleva a reflujo durante 18 h. Posteriormente se añade AcOEt y la solución resultante se lava secuencialmente con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida proporcionando 580 mg del intermedio IIIb.1.

Procedimiento B: tr: 3,17 min; m/z: 269.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio IIIb.1:

Int.	estructura	nombre	Proced.	tr. (min)	m/z
IIIb.2		Éster metílico del ácido 4-[(octahidroquinolin-1-carbonil)amino]butírico	B	3,29	283
IIIb.3		Éster metílico del ácido 3-[(octahidroisoquinolin-2-carbonil)amino]propiónico	B	3,29	269
IIIb.4		Éster metílico del ácido 4-[(octahidroisoquinolin-2-carbonil)amino]butírico	B	3,40	283

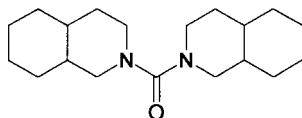
Intermedio IIIb.5: éster metílico del ácido 3-(octahidroisoquinolin-2- carbonilsulfenil-propionico

**Etapla 1:**

- 5 2-Clorocarboniloctahidroisoquinolina: Se preparó de manera análoga a la descrita para la etapa 1 del intermedio IIIb.1. IR: 1737.

Etapla 2:

- 10 A una solución, a 0 °C de 0,55 ml (5 mmol) del éster metílico del ácido 3- mercaptopropiónico en 10 ml de piridina se añade 1 g (5 mmol) de 2- clorocarboniloctahidroisoquinolina. Una vez añadido, se deja con agitación a ta durante 18 h. Acontinuación a la mezcla de reacción se le añade AcOEt y se lava secuencialmente con una solución al 5 % de NaHCO₃, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida purificándose mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (1:1) de hexano:AcOEt, proporcionando 1,17 g de un residuo identificado como el intermedio IIIb.5 y 210 mg de un sólido identificado como la bis-(octahidroisoquinolin-2-il)metanona (Vb.1).



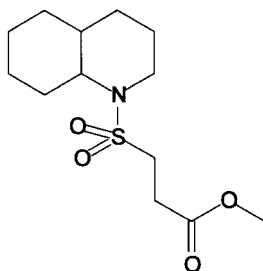
- 15 Procedimiento B: para IIIb.5 tr: 4,35 min; m/z: 286.

Para Vb.1: tr: 5,34 min8; m/z: 305.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio IIIb.5:

Int.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
IIIb.6		Éster metílico del ácido 3-(octahidroquinolin-1-carbonilsulfenil)propiónico	B	4,23	286
IIIb.7		Éster bencílico del ácido 4-(octahidroquinolin-1-carbonilsulfenil)butírico	B	5,04	376
IIIb.8		Éster bencílico del ácido 4-(octahidroisoquinolin-2-carbonilsulfenil)butírico	B	5,14	377

Intermedio IIIm.1: éster metílico del ácido 3-(octahidroquinolin-1-sulfonil)propiónico

**Etapla 1**

A una solución formada por 2,47 ml (22,4 mmol) de 3-mercaptopropionato de metilo y 5,64 g (55,9 mmol) de nitrato potásico enfriada a 0 °C se añaden gota a gota 4,48 ml (55,9 mmol) de cloruro de sulfurilo. Una vez añadidos se deja alcanzar la temperatura manteniendo la agitación durante 10 h. Se añade solución saturada de NaHCO₃ y se separa la fase orgánica, que posteriormente se vuelve a lavar de nuevo con NaHCO₃ y posteriormente con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida proporcionando 2,6 g de un aceite identificado como el éster metílico del ácido 3-clorosulfonylpropionico. Procedimiento B: tr: 2,05 min; m/z: no ionizable.

Etapla 2

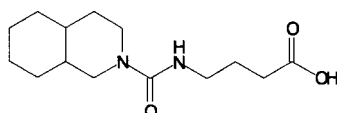
A una solución formada por 1,1 ml (7,6 mmol) de decahidroquinolina en 70 ml de AcOEt se añaden 2,1 ml de Et₃N (15,3 mmol) y posteriormente, gota a gota, 1,3 g (7 mmol) del éster metílico del ácido 3-clorosulfonylpropionico. La mezcla se calienta a 70 °C y se mantiene a esa temperatura durante 12 h. A continuación se deja enfriar y se le añade agua, se separa la fase orgánica y se lava secuencialmente con solución al 5 % de bicarbonato sódico, HCl 2 N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida proporcionando 1,32 g de un aceite rojizo identificado como el intermedio III m.1.

Procedimiento B: tr: 3,36 min; m/z: 290

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio III m.1:

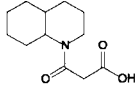
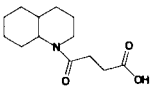
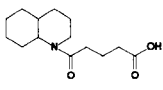
Int.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
III m.2		Éster metílico del ácido 4- (octahidroquinolin-1- sulfonyl)butírico	B	3,73	304
III m.3		Éster metílico del ácido 3- (octahidroisoquinolin-2- sulfonyl)propiónico	B	3,79	290
III m.4		Éster metílico del ácido 4- (octahidroisoquinolin-2- sulfonyl)butírico	B	3,83 3,91	304 304

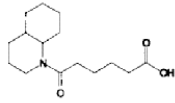
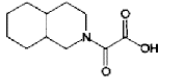
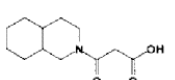
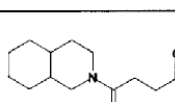
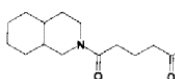
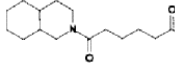
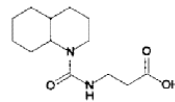
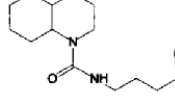
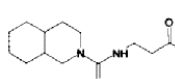
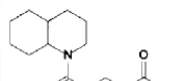
Intermedio IV b.1: ácido 4-[(octahidroisoquinolin-2-carbonil)amino]-butírico

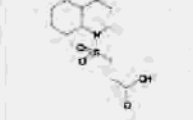
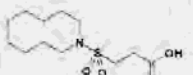
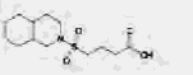


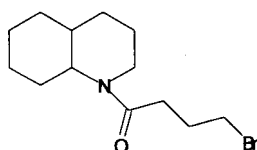
- 5 Se disuelven 1,2 g (4,21 mmol) del intermedio IIIb.4 en una mezcla formada por 37,5 ml de THF y 12,5 ml de MeOH y sobre la solución formada se añaden 5,1 ml de una solución LiOH 1 M en agua. La mezcla resultante se mantiene con agitación a ta durante 18 h. A continuación se diluye en AcOEt y se lava con agua, la fase acuosa se acidifica con una solución 1 N de HCl hasta un pH = 3 y se extrae con AcOEt. Finalmente, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 570 mg de un sólido blanco. Procedimiento B: tr: 2,85 min/2,96 min; m/z: 269/269.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio IVb.1:

Int.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
IVa.1		Ácido 3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropiónico	A	5,18	226
IVa.2		Ácido 4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutírico	A	5,32	240
IVa.3		Ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanóico	A	5,42	254

IVa.4		Ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxobutírico	B	3,08	268
IVa.5		Ácido (octahidroisoquinolin-2-il)oxoacético	A	4,25 4,40	212 212
IVa.6		Ácido 3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropiónico	A	5,19 5,40	226 226
IVa.7		Ácido 4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutírico	A	5,30 5,51	240 240
IVa.8		Ácido 5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentanóico	A	5,44 5,64	254 254
IVa.9		Ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanóico	B	3,09 3,20	268 268
IVb.2		Ácido 3-[(octahidroquinolin-1-carbonil)amino]propiónico	B	2,75	255
IVb.3		Ácido 4-[(octahidroquinolin-1-carbonil)amino]butírico	B	2,85	269
IVb.4		Ácido 3-[(octahidroisoquinolin-2-carbonil)amino]propiónico	B	2,87	255
IVb.5		Ácido 3-(octahidroquinolin-1-carbonilsulfenil)propiónico	B	3,53	272

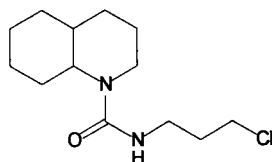
IVb.6		Ácido 3-(octahidroisoquinolin-2-carbonilsulfenil)propiónico	B	3,66	272
IVb.7		Ácido 4-(octahidroisoquinolin-2-carbonilsulfenil)butírico	B	3,81	286
IVm.1		Ácido 3-(octahidroquinolin-1-sulfonil)propiónico	B	3,10	276
IVm.2		Ácido 4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butírico	B	3,18	290
IVm.3		Ácido 3-(octahidroisoquinolin-2-sulfonil)propiónico	B	3,18 3,27	276 276
IVm.4		Ácido 4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonil)butírico	B	3,25 3,34	290 290

Intermedio IIIc.1: 4-bromo-1-(octahidroquinolin-1-il)butan-1-ona

- 5 A una solución de 1 ml (4,0 mmol) de la decahidroquinolina en AcOEt se añaden 1,37 ml (9,9 mmol) de Et₃N y 0,5 ml (4,5 mmol) de cloruro de ácido 5-bromovalérico. La solución resultante se mantiene con agitación durante 18 h a ta. A continuación la solución se lava con agua y el agua se vuelve a extraer dos veces más con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan secuencialmente con solución al 5 % de NaHCO₃, HCl 1 N y solución saturada de cloruro amónico. Finalmente la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 1,2 g de un aceite amarillo que se utilizó sin posterior purificación.
- 10 Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio IIIc.1:

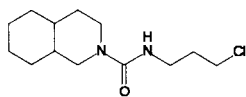
Int.	estructura	nombre	Proced.	t _r (min)	m/z
IIIc.2		2-Cloro-1-(octahidroquinolin-1-il)etanona	A	6,45	216, 218
IIIc.3		3-Cloro-1-(octahidroquinolin-1-il)propan-1-ona	A	7,02	230, 232
IIIc.4		5-Bromo-1-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1-ona	A	7,60 7,78	(302, 304) (302, 304)
IIIc.5		2-Cloro-1-(octahidroisoquinolin-2-il)etanona	A	6,44 6,68	(216, 218) (216, 218)
IIIc.6		3-Bromo-1-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1-ona	A	7,00 7,21	(274, 276) (274, 276)
IIIc.7		5-Bromo-1-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1-ona	A	-	-

Intermedio IIIf.1: 3-cloropropilamida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico



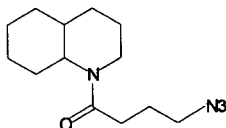
5 Se disuelven 2,5 g (21 mmol) de 3-cloropropilisocianato en 150 ml de THF anhidro y 6,4 ml (46 mmol) de Et₃N. Una vez disuelto se añade lentamente 3,4 ml (23 mmol) de decahidroquinolina y se lleva a reflujo durante 18 h. Posteriormente se añade AcOEt y la solución resultante se lava secuencialmente con agua, HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida proporcionando 4,6 g del intermedio IIIf.1. Procedimiento B: t_r: 3,58 min; m/z: 259.

Intermedio IIIf.2: 3-(cloropropil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico.



Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio IIIf.1. Procedimiento B: tr: 3,57 min/3,68 min; m/z: 259, 259.

Intermedio IVc.1: 4-azido-1-(octahidroquinolin-1-il)butan-1-ona

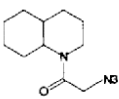
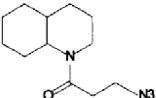
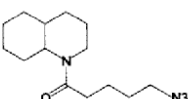
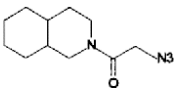
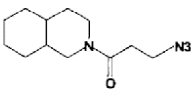
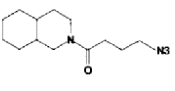
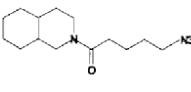
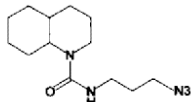
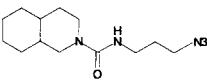


5

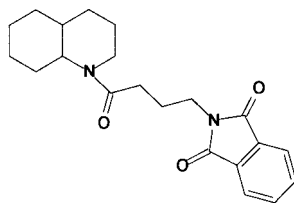
A una solución de 1,1 g (3,6 mmol) del intermedio IIIc.1 en 35 ml de DMF anhidra se añaden 710 mg (10,8 mmol) de azida sódica. La solución resultante se mantiene con agitación durante 18 h a temperatura de 90 °C. A continuación se enfría la solución y se le añade agua, extrayéndose tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera. Finalmente la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 830 mg de un aceite amarillo que se utilizó sin posterior purificación. Procedimiento A: tr: 7,07 min; m/z: 251.

10

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio IVc.1:

Int.	estructura	nombre	Proced.	t_r (min)	m/z
IVc.2		2-Azido-1-(octahidroquinolin-1-il)etanona	A	6,48	223
IVc.3		3-Azido-1-(octahidroquinolin-1-il)propan-1-ona	A	6,79	237
IVc.4		5-Azido-1-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1-ona	A	7,33	265
IVc.5		2-Azido-1-(octahidroisoquinolin-2-il)etanona	A	6,46 6,70	223 223
IVc.6		3-Azido-1-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1-ona	A	6,77 6,99	237 237
IVc.7		4-Azido-1-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1-ona	A	7,07 7,27	251 251
IVc.8		5-Azido-1-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1-ona	A	7,33 7,51	265 265
IVf.1		(3-Azidopropil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico.	B	3,56	266
IVf.2		(3-Azidopropil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,55 3,66	266 266

Intermedio Ic.1: 2-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]isoindol-1.3-diona



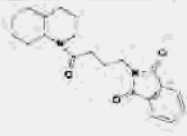
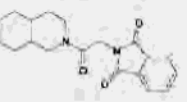
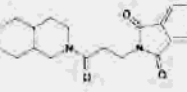
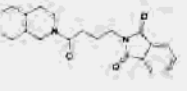
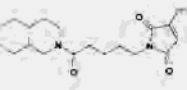
5

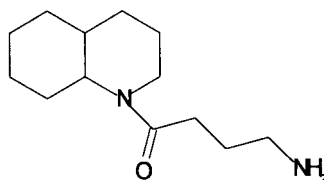
A una solución de 307 mg (1,1 mmol) del intermedio **IIIc.1** en 10 ml de DMF anhidra se añaden 200 mg (1,1 mmol) de ftalimida potásica. La solución resultante se mantiene con agitación durante 18 h a temperatura de 90 °C. A continuación se enfría la solución y se le añade agua, extrayéndose con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera. Finalmente la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 360 mg de una pasta que fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (1:1) de hexano:AcOEt, proporcionando 180 mg de un aceite identificado como el intermedio **Ic.1**. Procedimiento A: tr: 7,17 min; m/z: 355.

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al intermedio **Ic.1**:

Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
Ic.2		2-[2-(Octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	6,93	327
Ic.3		2-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	7,00	341

10

lc.4		2-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	7,17	355
lc.5		2-[2-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	6,92 7,10	327 327
lc.6		2-[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	6,96 7,12	341 341
lc.7		2-[4-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	7,16 7,33	355 355
lc.8		2-[5-(Octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	7,39 7,55	369 369

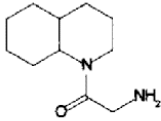
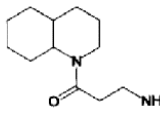
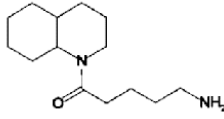
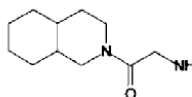
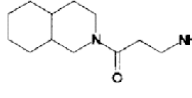
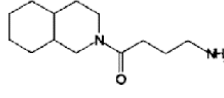
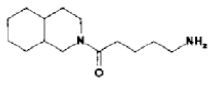
Intermedio Vc.1: 4-amino-1-(octahidroquinolin-1-il)butan-1-ona

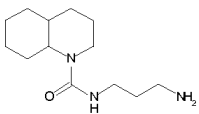
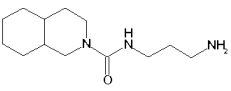
5 - Opción A: a una solución formada por 172 mg (0,48 mmol) del intermedio lc.1 en 5 ml de EtOH, se le añaden 0,1 ml de hidrazina (2,5 mmol) y se calienta a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación se enfría la solución y se le añade HCl concentrado hasta alcanzarse pH ácido, agitándose 2 h o más. La suspensión resultante se filtra y las aguas se basifican con NaOH 1 N, extrayéndose con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (10:1) de DCM:MeOH, proporcionando 90 mg de un aceite identificado como el intermedio Vc.1.

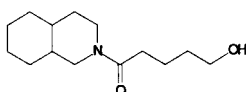
10 - Opción B: una suspensión formada por 830 mg (3,32 mmol) del intermedio IVc.1 y 83 mg de Pd/C al 5 % en 35 ml de MeOH se agita en atmosfera de hidrogeno hasta la desaparición del producto de partida por seguimiento en TLC. Se filtra sobre Celite y se evapora a sequedad proporcionando 700 mg de un aceite identificado como el intermedio Vc.1.

Procedimiento A: tr: 3,94 min; m/z: 225.

15 Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar al intermedio Vc.1:

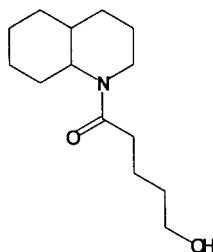
Int.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
Vc.2		2-Amino-1- (octahidroquinolin-1- il)etanona	A	3,41	197
Vc.3		3-Amino-1- (octahidroquinolin-1- il)propan-1-ona	A	3,64	211
Vc.4		5-Amino-1- (octahidroquinolin-1- il)pentan-1-ona	A	4,01	239
Vc.5		2-Amino-1- (octahidroisoquinolin-2- il)etanona	A	3,69	197
Vc.6		3-Amino-1- (octahidroisoquinolin-2- il)propan-1-ona	A	4,00	211
Vc.7		4-Amino-1- (octahidroisoquinolin-2- il)butan-1-ona	A	4,03	225
Vc.8		5-Amino-1- (octahidroisoquinolin-2- il)pentan-1-ona	A	4,27	239

Vc. 9		3-(aminopropilamida) del ácido octahidroisoquinolina-1-carboxílico	B	2,11	240
Vc. 10		3-(aminopropilamida) del ácido octahidroisoquinolina-2-carboxílico	B	2,22	240

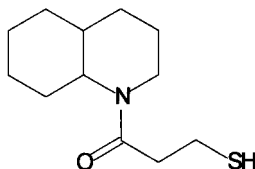
Intermedio IVj.1: 5-hidroxil-1-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1-ona

5 A una solución de 1,25 g (4,93 mmol) del intermedio IVa.8 y 0,6 ml de *N*-metilmorfolina (5,4 mmol) en 50 ml de THF anhidro y enfriada a 0 °C, se le añaden gota a gota 0,63 ml (4,93 mmol) de cloroformiato de isobutilo. La solución resultante se deja agitar 30 minutos a esa temperatura y posteriormente se le añaden 370 mg (9,86 mmol) de borohidruro sódico. Acabada la adición se le deja alcanzar ta y se agita durante 2 h. Posteriormente se fracciona con AcOEt y agua. La fase acuosa se extrae dos veces con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y evaporan a sequedad, obteniéndose 1 g de un aceite amarillo, que se utilizó sin posterior purificación.

Procedimiento B: tr: 2,94 min/3,06 min; m/z: 240/240.

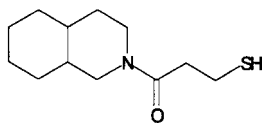
Intermedio IVj.2: 5-hidroxil-1-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1-ona

Se prepara de manera análoga a la descrita para el intermedio IVj.1. Procedimiento B: tr: 2,94 min; m/z: 240

Intermedio IVp.1: 3-mercapto-1-(octahidroquinolin-1-il)propan-1-ona

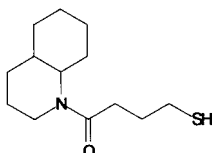
20 A una solución formada por 3 g (28,2 mmol) de ácido 3-mercaptopropiónico en 45 ml de DMF y enfriada a 0 °C se le añaden 8,5 ml de Et₃N, 6,5 g de EDC (mmol) y 5,7 g de HOBT (mmol) y se deja 15 minutos con agitación a esa temperatura. Se añaden 4,2 g (28,3 mmol) de decahidroquinolina a continuación y se deja agitar a ta durante 18 h. A continuación, se trata con agua y AcOEt, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con AcOEt. Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, HCl 1 N y salmuera. A continuación se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (50:1) de DCM:MeOH, proporcionando 600 mg del tiol intermedio IVp.1.

Intermedio IVp.2: 3-mercapto-1-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1-ona



Se prepara de manera análoga a la descrita para el intermedio IVp.2. Procedimiento B: tr: 3,59 min/3,72 min; m/z:228/228.

Intermedio IVp.3: 4-mercapto-1 -(octahidroquinolin-1-il)butan-1-ona

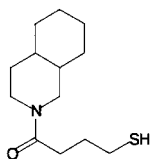


5

A una solución formada por 0,9 ml (10 mmol) de γ -tiolactona en 80 ml de tolueno se le añaden 1,5 ml de decahidroquinolina (10 mmol) y 10 mg de ácido camforsulfónico. La mezcla resultante se deja agitar a 100 °C durante 6 h. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (50:1) de DCM:MeOH, proporcionando 1,5 g del tiol intermedio IVp.3. Procedimiento B: tr: 3,75 min; m/z: 242.

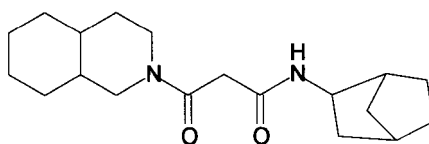
10

Intermedio IVp.4: 4-mercapto-1-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1-ona



Se prepara de manera análoga a la descrita para el intermedio IVp.3. Procedimiento B: tr: 3,75 min/3,87 min; m/z: 242/242.

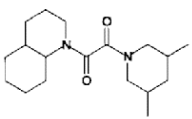
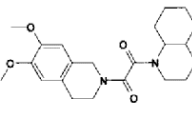
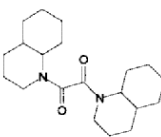
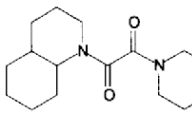
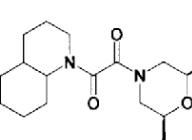
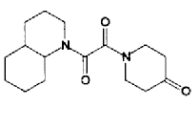
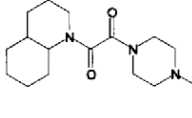
Ejemplo Ia.1: N-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropionamida

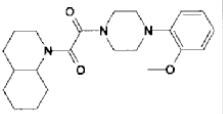
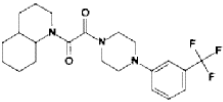
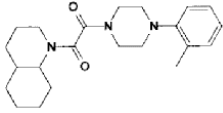
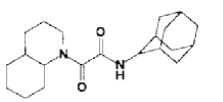
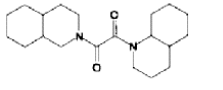
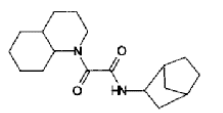
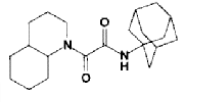
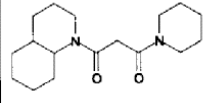


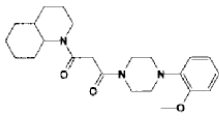
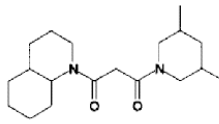
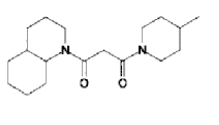
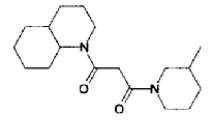
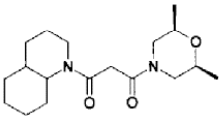
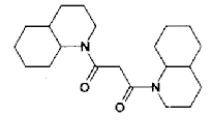
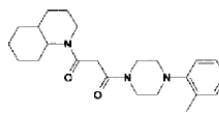
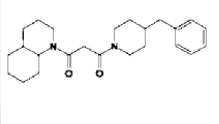
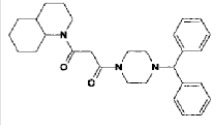
A una solución de 32 mg (0,14 mmol) del ácido intermedio IVa.6 en 2 ml de AcOEt se añaden 43 μ l de Et₃N, 29 mg (15 mmol) de HOBT y 41 mg (15 mmol) de EDC. La solución formada se mantiene con agitación durante 18 h. A continuación, se trata con agua y se añade más AcOEt, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con más AcOEt. Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, HCl 1 N y salmuera. Posteriormente se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 27 mg del compuesto identificado como el ejemplo Ia.1. Procedimiento A: tr: 6,76 min/6,84 min; m/z: 319/319.

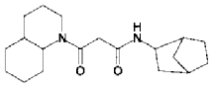
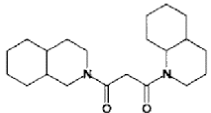
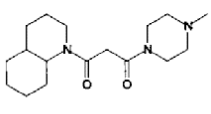
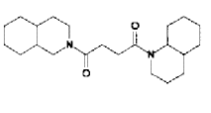
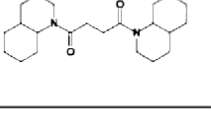
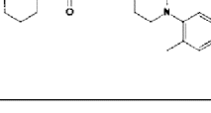
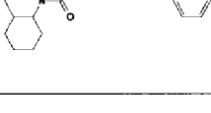
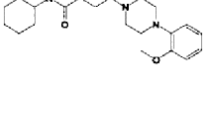
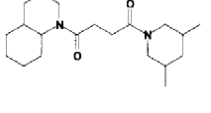
20

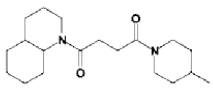
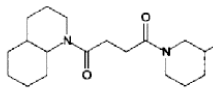
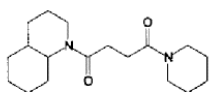
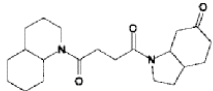
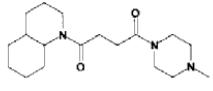
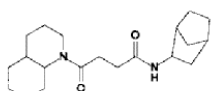
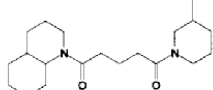
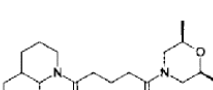
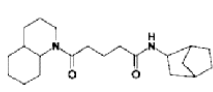
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al ejemplo Ia.1:

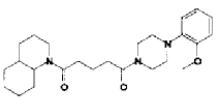
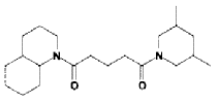
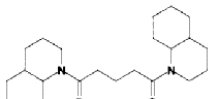
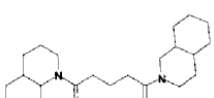
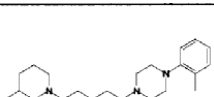
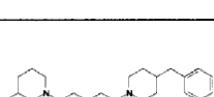
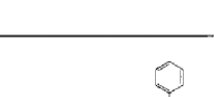
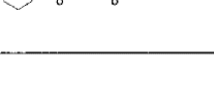
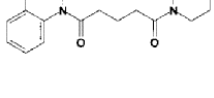
Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
la.2 *		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-2-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	7,22 7,35	307 307
la.3 *		1-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1- <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-2-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	6,54	387
la.4 *		1,2-Bis-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	7,66 7,76	333 333
la.5 *		1-(Octahidroquinolin-1-il)-2-(piperidin-1-il)etan-1,2-diona	A	6,19	279
la.6 *		1-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-2-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	6,19	309
la.7 *		1-(Octahidroquinolin-1-il)-2-(4-oxopiperidin-1-il)etan-1,2-diona	A	5,10	293
la.8 *		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	3,82	294

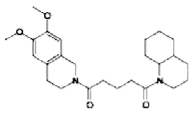
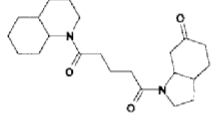
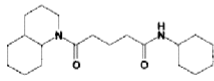
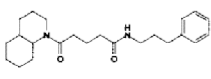
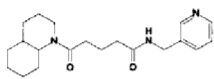
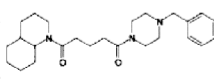
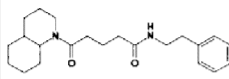
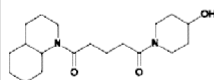
la.9 *		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	7,00	386
la.10 *		1-(Octahidroquinolin-1-il)-2-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]-etan-1,2-diona	A	7,90	424
la.11 *		1-(Octahidroquinolin-1-il)-2-(4-o-tolilpiperazin-1-il)etan-1,2-diona	A	7,82	370
la.12 *		2-(Octahidroquinolin-1-il)-2-oxo-N-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilacetamida	A	7,99 8,18	345 345
la.13 *		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-(octahidroquinolin-1-il)etan-1,2-diona	A	7,69 7,84	333 333
la.14 *		N-(Biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-(octahidroquinolin-1-il)-2-oxoacetamida	A	6,98 7,13	305 305
la.15 *		2-(Octahidroquinolin-1-il)-2-oxo-N-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilacetamida	A	8,15 8,33	345 345
la.16		1-(Octahidroquinolin-1-il)-3-(piperidin-1-il)propan-1,3-diona	A	6,09	293

la.17		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	6,46	400
la.18		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	7,03 7,17	321 321
la.19		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	6,62	307
la.20		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	6,62	307
la.21		1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	5,90	323
la.22		1,3-Bis-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	7,53	347
la.23		1-(Octahidroquinolin-1-il)-3-(4-o-tolilpiperazin-1-il)propan-1,3-diona	A	7,56	384
la.24		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	6,31	460
la.25		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	7,72	383

la.26		<i>N</i> -Biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropionamida	A	6,76 6,84	319 319
la.27		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	7,54 7,68	347 347
la.28		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-1,3-diona	A	3,90	308
la.29		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	7,75 7,90	361 361
la.30		1,4-Bis-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	7,84	361
la.31		1-(Octahidroquinolin-1-il)-4-(4-o-tolilpiperazin-1-il)butan-1,4-diona	A	7,78	398
la.32		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	7,99 8,11	397 397
la.33		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	6,53	414
la.34		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	7,32 7,48	335 335

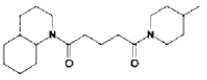
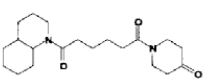
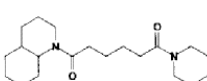
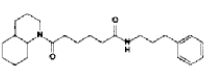
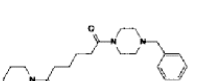
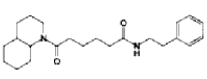
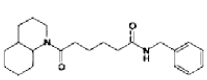
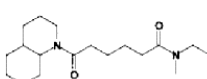
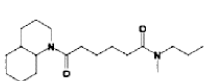
la.35		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	6,93	321
la.36		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	6,92	321
la.37		1-(Octahidroquinolin-1-il)-4-piperidin-1-ilbutan-1,4-diona	A	6,36	307
la.38		1-(Octahidroquinolin-1-il)-4-(6-oxooctahidroindol-1-il)butan-1,4-diona	A	4,25	361
la.39		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-il)butan-1,4-diona	A	4,19	322
la.40		N-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutiramida	A	6,84	333
la.41		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,01	335
la.42		1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	6,28	351
la.43		5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico ácido biciclo[2.2.1]hept-2-ilamida	A	6,88	347

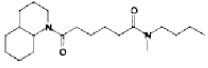
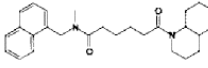
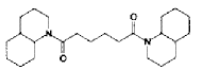
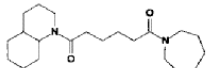
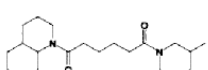
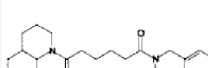
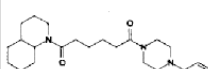
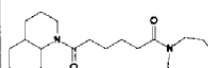
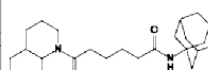
la.44		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	6,75	428
la.45		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,41 7,57	349 349
la.46		1,5-Bis-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,92	375
la.47		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,91 8,08	375 375
la.48		1-(Octahidroquinolin-1-il)-5-(4-o-tolilpiperazin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,89	412
la.49		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	8,05	411
la.50		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	6,54	488
la.51		1-(3,4-Dihidro-2-H-quinolin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,49	369
la.52		1-(Octahidroquinolin-1-il)-5-(1-oxo-3,4-dihidro-1-H-isoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	7,75	383

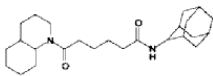
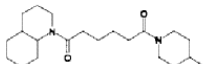
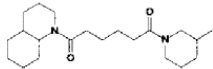
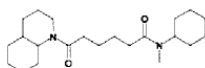
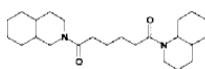
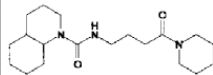
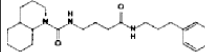
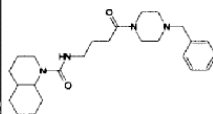
la.53		1-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1- <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	6,58	429
la.54		1-(Octahidroquinolin-1-il)-5-(6-oxooctahidroindol-1-il)pentan-1,5-diona	A	4,3	375
la.55		Ciclohexilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,68	335
la.56		(3-Fenilpropil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,84	371
la.57		(Piridin-3-ilmetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,29	344
la.58		1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	B	2,63	412
la.59		fenetilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,66	357
la.60		1-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	B	2,75	337

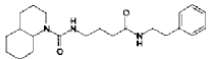
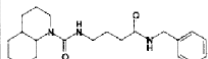
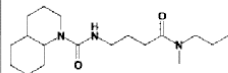
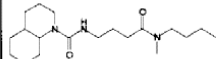
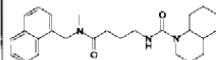
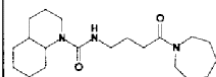
la.61		5-(Octahidroquinolin-1-il)- 5-oxopentanoico ácido bencilamida	B	3,54	343
la.62		1-(3-Hidroxipiperidin-1-il)- 5-(octahidroquinolin-1-il) pentan-1,5-diona	B	2,87	337
la.63		Etilmetilamida del ácido 5- (octahidroquinolin-1-il)-5- oxopentanoico	B	3,24	295
la.64		Metilpropilamida del ácido 5- (octahidroquinolin-1-il)-5- oxopentanoico	B	3,51	309
la.65		Butilmetilamida Ácido 5- (octahidroquinolin-1-il)-5- oxopentanoico	B	3,79	323
la.66		5-(Octahidroquinolin-1-il)- 5-oxopentanoico ácido metilnaftalen-1-il metilamida	B	4,24	407
la.67		5-(Octahidroquinolin-1-il)- 1-perhidroazepin-1-il pentan-1,5-diona	B	3,72	335
la.68		Bencilmetilamida del ácido 5- (octahidroquinolin-1-il)-5- oxopentanoico	B	3,84	357

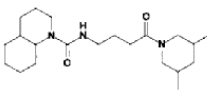
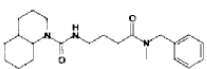
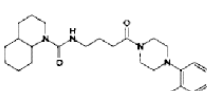
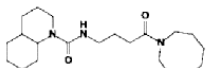
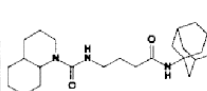
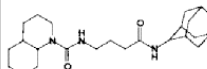
la.69		Metil-(2-piridin-2-iletil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,47	372
la.70		5-(Octahidroquinolin-1-il)-1-perhidroazocin-1-ilpentan-1,5-diona	B	3,84	349
la.71		Ciclooctilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,10	363
la.72		Dimetilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,01	281
la.73		Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,35	387
la.74		Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,28	387
la.75		1-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	B	3,34	426
la.76		1-(Octahidroquinolin-1-il)-5-piperidin-1-ilpentan-1,5-diona	A	6,52	321
la.77		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	4,20	336

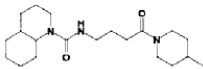
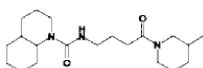
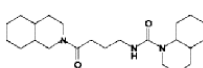
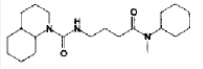
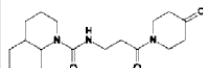
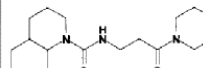
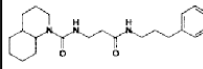
la.78		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,02	335
la.79		1-(Octahidroquinolin-1-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)hexan-1,6-diona	B	3,04	349
la.80		1-(Octahidroquinolin-1-il)-6-piperidin-1-ilhexan-1,6-diona	B	3,65	335
la.81		(3-Fenilpropil)amida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,94	385
la.82		1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(octahidroquinolin-1-il)hexan-1,6-diona	B	2,74	426
la.83		Fenetilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,76	371
la.84		Bencilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,64	357
la.85		Etilmetilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,36	309
la.86		Metilpropilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,62	323

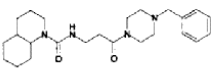
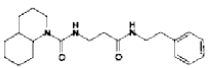
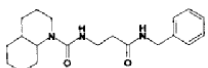
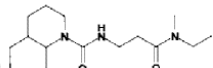
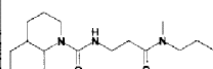
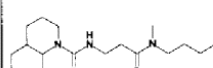
la.87		Butilmetilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,89	337
la.88		Metilnaftalen-1-ilmetilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	4,247 4,310	421 421
la.89		1,6-Bis-(octahidroquinolin-1-il)hexan-1,6-diona	B	4,39	389
la.90		6-(Octahidroquinolin-1-il)-1-perhidroazepin-1-ilhexan-1,6-diona	B	3,83	349
la.91		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-6-(octahidroquinolin-1-il)hexan-1,6-diona	B	4,118 4,206	363 363
la.92		Bencilmetilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	3,93	371
la.93		1-(Octahidroquinolin-1-il)-6-(4-o-tolilpiperazin-1-il)hexan-1,6-diona	B	4,37	426
la.94		6-(Octahidroquinolin-1-il)-1-perhidroazocin-1-ilhexan-1,6-diona	B	4,04	363
la.95		Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	4,42	401

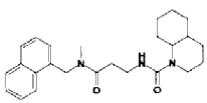
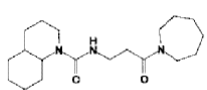
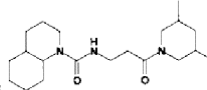
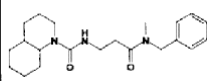
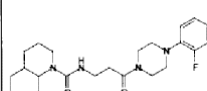
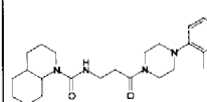
Ia.96		Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	4,34	401
Ia.97		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-6-(octahidroquinolin-1-il)hexan-1,6-diona	B	3,92	349
Ia.98		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-6-(octahidroquinolin-1-il)hexan-1,6-diona	B	3,92	349
Ia.99		Ciclohexilmetilamida del ácido 6-(octahidroquinolin-1-il)-6-oxohexanoico	B	4,13	363
Ia.100		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-6-(octahidroquinolin-1-il)hexan-1,6-diona	B	4,38 4,47	389 389
Ib.1		(4-Oxo-4-piperidin-1-ilbutil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,42	336
Ib.2		[3-(3-Fenilpropilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,81	386
Ib.3		[4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	2,61	427

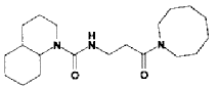
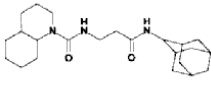
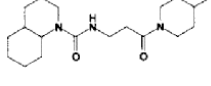
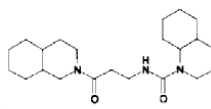
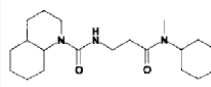
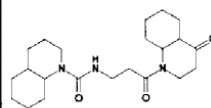
Ib.4		(3- Fenetilcarbamoilpropil)ami da del ácido octahidroquinolin-1- carboxílico	B	3,61	372
Ib.5		(3- Bencilcarbamoilpropil)ami da del ácido octahidroquinolin-1- carboxílico	B	3,5	358
Ib.6		[3- (Metilpropilcarbamoil)propi l]amida del ácido octahidroquinolin-1- carboxílico	B	3,39	324
Ib.7		[3- (Butilmetilcarbamoil)propil] amida del ácido octahidroquinolin-1- carboxílico	B	3,65	338
Ib.8		[3-(Metilnaftalen-1- ilmetilcarbamoil)propil]ami da del ácido octahidroquinolin-1- carboxílico	B	4,08	422
Ib.9		(4-Oxo-4-perhidroazepin- 1-ilbutil)amida del ácido octahidroquinolin-1- carboxílico	B	3,59	350

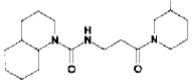
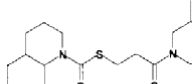
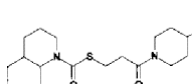
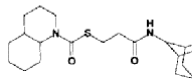
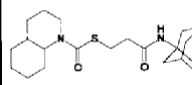
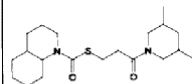
Ib.10		[4-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,87 3,96	364 364
Ib.11		[3-(Bencilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,71	372
Ib.12		[4-Oxo-4-(4-o-tolilpiperazin-1-il)butil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,14	427
Ib.13		(4-Oxo-4-perhidroazocin-1-ilbutil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,80	364
Ib.14		[3-(Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,31	402
Ib.15		[3-(Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,23	402

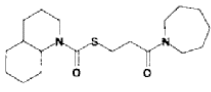
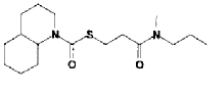
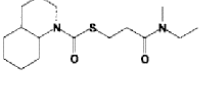
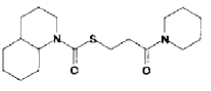
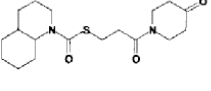
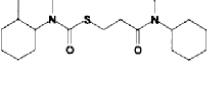
Ib.16		[4-(4-Metilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,69	350
Ib.17		[4-(3-Metilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,68	350
Ib.18		[4-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,14 4,24	390 390
Ib.19		[3-(Ciclohexilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,89	364
Ib.20		[3-Oxo-3-(4-oxopiperidin-1-il)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	2,78	336
Ib.21		(3-Oxo-3-piperidin-1-ilpropil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,35	322
Ib.22		[2-(3-Fenilpropilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,72	372

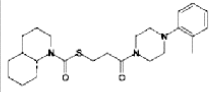
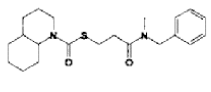
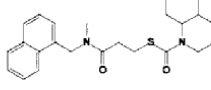
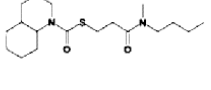
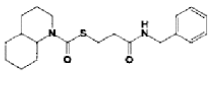
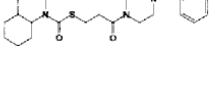
Ib.23		[3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	2,56	413
Ib.24		(2-Fenetilcarbamoiletil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,56	358
Ib.25		(2-Bencilcarbamoiletil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,42	344
Ib.26		[2-(Etilmetilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,07	296
Ib.27		[2-(Metilpropilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,33	310
Ib.28		[2-(Butilmetilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,60	324

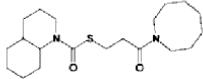
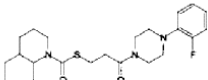
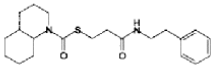
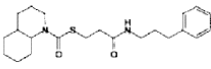
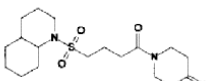
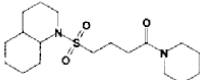
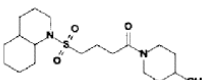
Ib.29		[2-(Metilnaftalen-1-ilmetilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,08	408
Ib.30		(3-Oxo-3-perhidroazepin-1-ilpropil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,52	336
Ib.31		[3-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,82 3,90	350 350
Ib.32		[2-(Bencilmetilcarbamoil)etil] amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,67	358
Ib.33		{3-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxopropil}amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,81	417
Ib.34		[3-Oxo-3-(4-o-tolilpiperazin-1-il)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,09	413

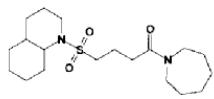
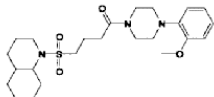
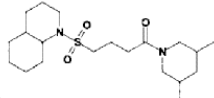
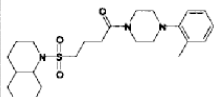
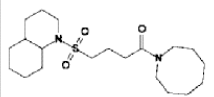
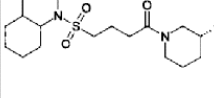
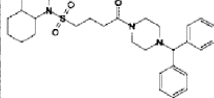
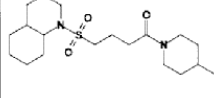
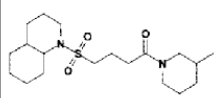
Ib.35		(3-Oxo-3-perhidroazocin-1-ilpropil)amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,74	350
Ib.36		[2-(Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,11	388
Ib.37		[3-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,62	336
Ib.38		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,08 4,17	376 376
Ib.39		[2-(Ciclohexilmetilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,83	350
Ib.40		[3-Oxo-3-(4-oxooctahidroquinolin-1-il)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,44	390

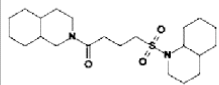
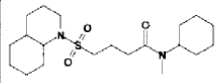
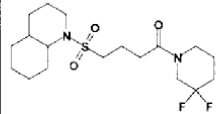
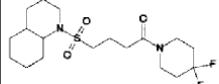
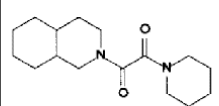
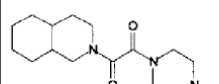
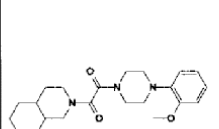
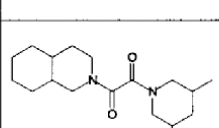
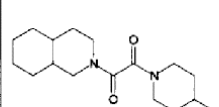
Ib.41		[3-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,616	336
Ib.42		S-[3-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-oxopropil] éster del ácido octahidroquinolin-1-carbotioico	B	4.553	353
Ib.43		S-[3-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-oxopropil] éster del ácido octahidroquinolin-1-carbotioico	B	3,57	353
Ib.44		S-[2-(Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1-carbotioico	B	4,79	405
Ib.45		S-[2-(Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1-carbotioico	B	4,88	405
Ib.46		S-[3-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-3-oxopropil] éster del ácido octahidroquinolin-1-carbotioico	B	4,75	367

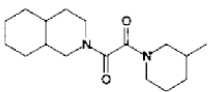
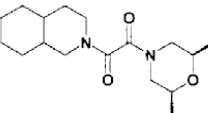
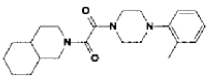
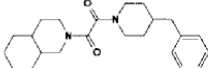
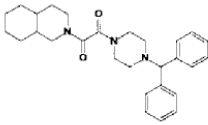
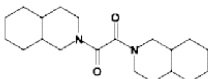
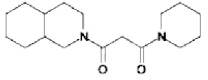
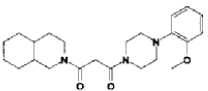
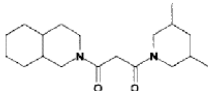
Ib.47		S-(3-Oxo-3-perhidroazepin-1-ilpropil) éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,56	353
Ib.48		S-[2-(Metilpropilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,14	327
Ib.49		S-[2-(Etilmetilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	3,88	313
Ib.50		S-(3-Oxo-3-piperidin-1-ilpropil) éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,2	339
Ib.51		S-[3-Oxo-3-(4-oxopiperidin-1-il)propil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	3,49	353
Ib.52		S-[2-(Ciclohexilmetilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,67	364

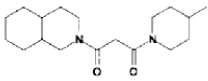
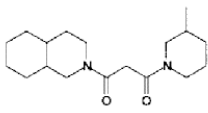
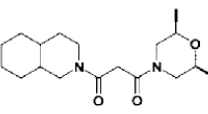
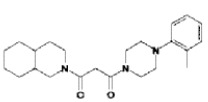
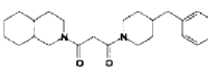
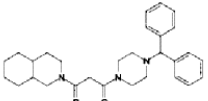
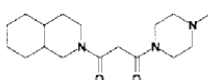
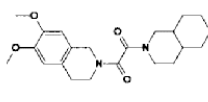
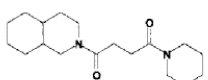
Ib.53		S-[3-Oxo-3-(4-o-tolilpiperazin-1-il)propil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,86	430
Ib.54		S-[2- (Bencilmetilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,42	375
Ib.55		S-[2-(Metilnaftalen-1-ilmetilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,78	425
Ib.56		S-[2- (Butilmetilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,41	341
Ib.57		S-(2-Bencilcarbamoiletil) éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,06	361
Ib.58		S-[3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-oxopropil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	2,98	430

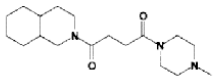
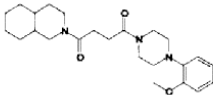
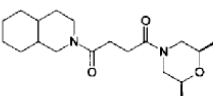
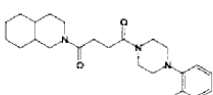
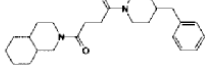
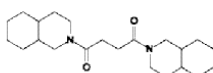
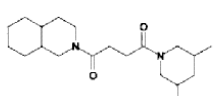
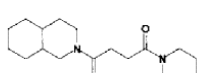
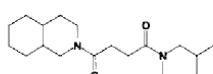
Ib.59		S-(3-Oxo-3-perhidroazocin-1-ilpropil) éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,58	367
Ib.60		S-{3-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]- 3-oxopropil} éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,59	434
Ib.61		S-(2-Fenetilcarbamoiletil) éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,20	375
Ib.62		S-[2-(3-Fenilpropilcarbamoil)etil] éster del ácido octahidroquinolin-1- carbotioico	B	4,34	389
Im.1 *		1-[4-(Octahidroquinolin-1-sulfonil)butiril]piperidin-4-ona	B	3,16	371
Im.2 *		4-(Octahidroquinolin-1-sulfonil)-1-piperidin-1-ilbutan-1-ona	B	3,79	357
Im.3 *		1-(4-Hidroxipiperidin-1-il)- 4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	2,96	373

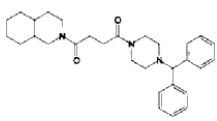
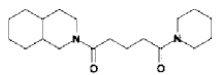
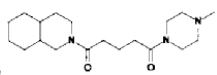
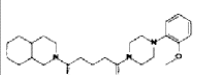
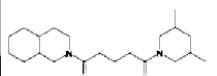
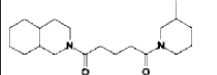
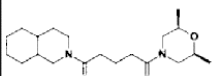
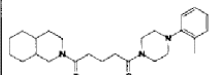
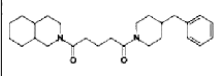
Im.4 *		4-(Octahidroquinolin-1-sulfonil)-1-perhidroazepin-1-ilbutan-1-ona	B	3,96	371
Im.5 *		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	3,92	464
Im.6 *		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	4,34	385
Im.7 *		4-(Octahidroquinolin-1-sulfonil)-1-(4-o-tolilpiperazin-1-il)butan-1-ona	B	4,49	448
Im.8 *		4-(Octahidroquinolin-1-sulfonil)-1-perhidroazocin-1-ilbutan-1-ona	B	4,17	385
Im.9 *		1-((R)-3-Hidroxipiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	3,07	373
Im.10 *		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	3,82	524
Im.11 *		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	4,06	371
Im.12 *		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	4,05	371

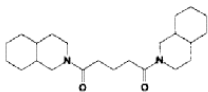
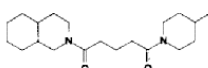
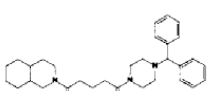
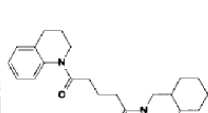
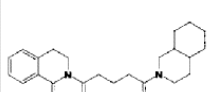
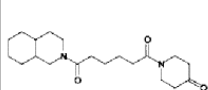
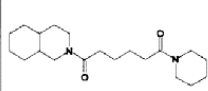
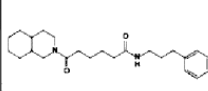
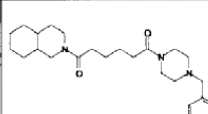
Im.13		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	4,50 4,59	411 411
Im.14*		N-Ciclohexil-N-metil-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butiramida	B	4,26	385
Im.15*		1-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	3,80	393
Im.16*		1-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-4-(octahidroquinolin-1-sulfonil)butan-1-ona	B	3,81	393
Ia.101*		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-piperidin-1-iletan-1,2-diona	A	6,28 6,45	279 279
Ia.102*		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	4,04	294
Ia.103*		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	7,03 7,17	386 386
Ia.104*		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	7,41 7,53	307 307
Ia.105*		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	6,86 7,01	293 293

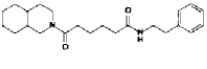
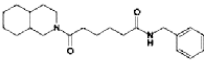
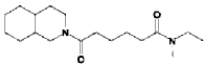
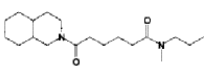
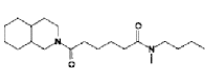
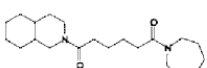
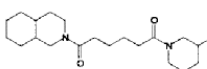
la.106*		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	6,83 6,99	293 293
la.107*		1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	6,20 6,38	309 309
la.108*		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-(4-o-tolilpiperazin-1-il)etan-1,2-diona	A	7,98	370
la.109*		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	8,04	369
la.110*		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	7,63 7,80	446 446
la.111*		1,2-Bis-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	8,06	333
la.112		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-piperidin-1-ilpropan-1,3-diona	A	6,11 6,28	293 293
la.113		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	6,47 6,64	400 400
la.114		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	7,20 7,33	321 321

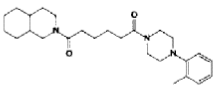
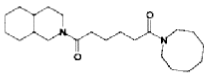
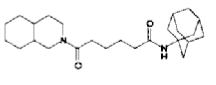
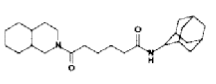
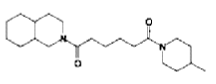
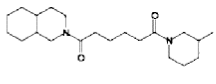
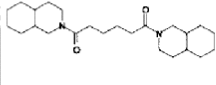
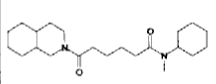
la.115		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	6,66 6,81	307 307
la.116		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	6,63 6,79	307 307
la.117		1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	5,91 6,09	323 323
la.118		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-(4-o-tolilpiperazin-1-il)propan-1,3-diona	A	7,57 7,70	384 384
la.119		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	7,73 7,85	383 383
la.120		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	6,34 6,48	460 460
la.121		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propan-1,3-diona	A	4,06	308
la.122*		1-(6,7-Dimethoxi-3,4-dihidro-1-H-isoquinolin-2-il)-2-(octahidroisoquinolin-2-il)etan-1,2-diona	A	6,65	387
la.123		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-piperidin-1-ilbutan-1,4-diona	A	6,37 6,56	307 307

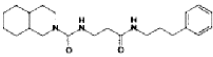
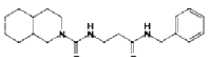
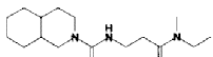
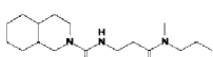
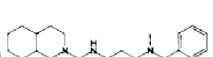
la.124		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	4,32	322
la.125		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	6,52 6,71	414 414
la.126		1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	6,15 6,34	337 337
la.127		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-(4-o-tolilpiperazin-1-il)butan-1,4-diona	A	7,66 7,81	398 398
la.128		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	7,90 8,03	397 397
la.129		1,4-Bis-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	7,94 8,09	361 361
la.130		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	7,44 7,59	335 335
la.131		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	6,91 7,08	321 321
la.132		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	6,89 7,06	321 321

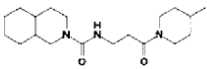
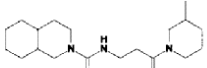
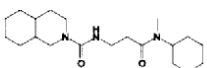
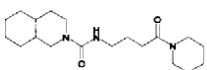
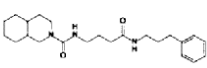
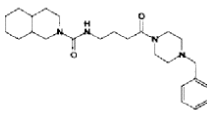
la.133		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-il)butan-1,4-diona	A	6,24 6,34	474 474
la.134		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-5-piperidin-1-ilpentan-1,5-diona	A	6,51 6,70	321 321
la.135		1-(4-Metilpiperazin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	4,27	336
la.136		1-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	6,74 6,93	428 428
la.137		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	7,52 7,68	349 349
la.138		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	7,01 7,19	335 335
la.139		1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	6,26 6,45	351 351
la.140		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-5-(4-o-tolilpiperazin-1-il)pentan-1,5-diona	A	7,85 8,01	412 412
la.141		1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	8,01 8,16	411 411

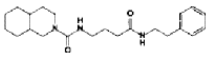
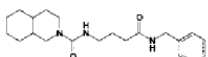
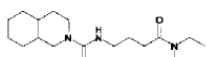
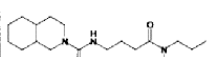
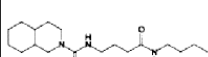
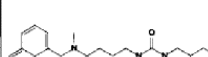
la.142		1,5-Bis-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	8,04 8,21	375 375
la.143		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	7,03 7,22	335 335
la.144		1-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	6,53 6,67	488 448
la.145		1-(3,4-Dihidro-2- <i>H</i> -quinolin-1-il)-5-(octahidroisoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	7,49 7,66	369 370
la.146		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-5-(1-oxo-3,4-dihidro-1- <i>H</i> -isoquinolin-2-il)pentan-1,5-diona	A	7,73 7,90	383 383
la.147		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-6-(4-oxopiperidin-1-il)hexan-1,6-diona	B	3,04 3,14	349 349
la.148		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-6-piperidin-1-ilhexan-1,6-diona	B	3,64 3,75	335 335
la.149		(3-Fenilpropil)amida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,93 4,02	385 385
la.150		1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-6-(octahidroisoquinolin-2-il)hexan-1,6-diona	B	2,77 2,83	426 426

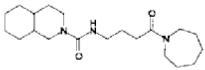
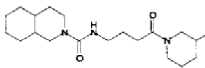
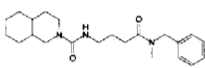
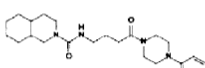
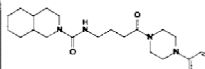
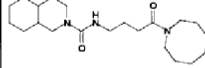
la.151		Fenetilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,75 3,84	371 371
la.152		Bencilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,63 3,73	357 357
la.153		Etilmetilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,36 3,46	309 309
la.154		Metilpropilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,61 3,72	323 323
la.155		Butilmetilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,88 3,98	337 337
la.156		6-(Octahidroisoquinolin-2-il)-1-perhidroazepin-1-ilhexan-1,6-diona	B	3,82 3,92	349 349
la.157		1-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-6-(octahidroisoquinolin-2-il)hexan-1,6-diona	B	4,20 4,29	363 363
la.158		Bencilmetilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	3,92 4,02	371 371
la.159		1-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]-6-(octahidroisoquinolin-2-il)hexan-1,6-diona	B	4,08 4,17	430 430

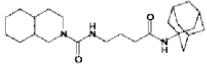
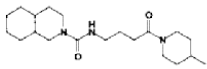
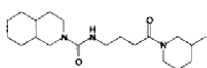
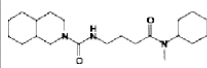
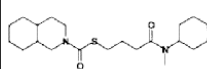
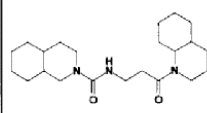
la.160		1-(Octahidroisoquinolin-2-il)-6-(4-o-tolilpiperazin-1-il)hexan-1,6-diona	B	4,35 4,44	426 426
la.161		6-(Octahidroisoquinolin-2-il)-1-perhidroazocin-1-ilhexan-1,6-diona	B	4,03 4,13	363 363
la.162		Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	4,41 4,50	401 401
la.163		Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	4,32 4,41	401 401
la.164		1-(4-Metilpiperidin-1-il)-6-(octahidroisoquinolin-2-il)hexan-1,6-diona	B	3,92 4,02	349 349
la.165		1-(3-Metilpiperidin-1-il)-6-(octahidroisoquinolin-2-il)hexan-1,6-diona	B	3,91 4,01	349 349
la.166		1,6-Bis-(octahidroisoquinolin-2-il)hexan-1,6-diona	B	4,47 4,56	389 389
la.167		Ciclohexilmetilamida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	4,12 4,21	363 363

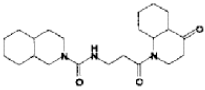
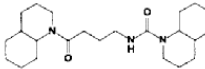
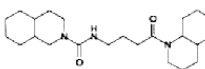
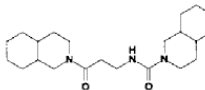
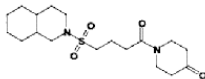
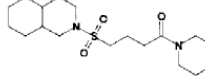
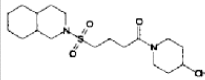
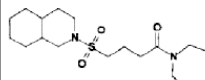
Ib.63		[2-(3-Fenilpropilcarbamoil)etil]a - mida del ácido octahidroisoquinolin-2- carboxílico	B	3,72 3,80	372 372
Ib.64		(2-Bencilcarbamoil)etil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2- carboxílico	B	3,42 3,50	344 344
Ib.65		[2-(Etilmetilcarbamoil)etil]ami- da del ácido octahidroisoquinolin-2- carboxílico	B	3,06 3,17	296 296
Ib.66		[2-(Metilpropilcarbamoil)etil]a- mida del ácido octahidroisoquinolin-2- carboxílico	B	3,32 3,42	310 310
Ib.67		[3-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2- carboxílico	B	3,91 3,98	350 350
Ib.68		[2-(Bencilmetilcarbamoil)etil] amida del ácido octahidroisoquinolin-2- carboxílico	B	3,66 3,75	358 358

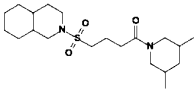
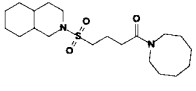
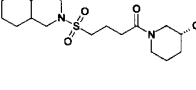
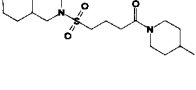
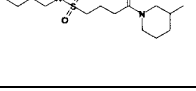
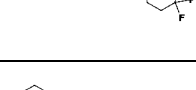
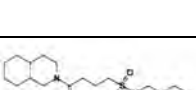
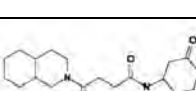
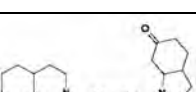
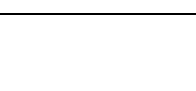
lb.69		[3-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,62 3,71	336 336
lb.70		[3-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,61 3,70	336 336
lb.71		[2-(Ciclohexilmetilcarbamoil)etil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,83 3,91	350 350
lb.72		(4-Oxo-4-piperidin-1-ilbutil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,41 3,51	336 336
lb.73		[3-(3-Fenilpropilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,88	386
lb.74		[4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	2,67	427

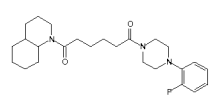
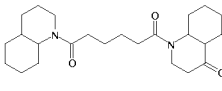
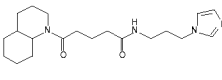
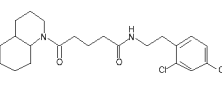
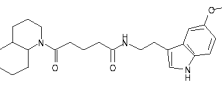
lb.75		(3-Fenilcarbamoilpropil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,7	372
lb.76		(3-Bencilcarbamoilpropil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,58	358
lb.77		[3-(Etilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,24	310
lb.78		[3-(Metilpropilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,37 3,47	324 324
lb.79		[3-(Butilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,74	338
lb.80		[3-(Metilnaftalen-1-ilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,15	422

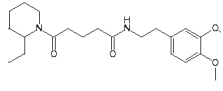
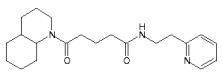
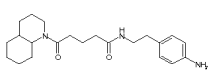
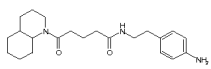
Ib.81		(4-Oxo-4-perhidroazepin-1-ilbutil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,57 3,67	350 350
Ib.82		[4-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,95 4,04	364 364
Ib.83		[3-(Bencilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,69 3,78	372 372
Ib.84		{4-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]-4-oxobutil}amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,85 3,94	431 431
Ib.85		[4-Oxo-4-(4-o-tolilpiperazin-1-il)butil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,12 4,20	427 427
Ib.86		(4-Oxo-4-perhidroazocin-1-ilbutil)amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,78 3,87	364 364

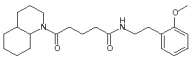
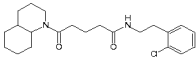
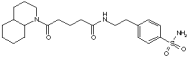
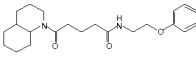
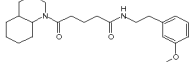
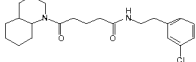
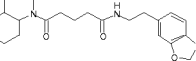
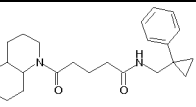
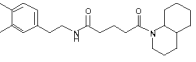
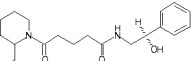
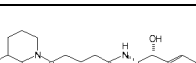
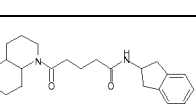
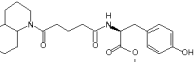
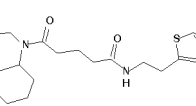
Ib.87		[3-(Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,38	402
Ib.88		[4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,67 3,77	350 350
Ib.89		[4-(3-Metilpiperidin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,66 3,76	350 350
Ib.90		[3-(Ciclohexilmetilcarbamoil)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,87 3,96	364 364
Ib.91		S-[3-(Ciclohexilmetilcarbamoil)propil] éster del ácido octahidroisoquinolin-2-carbotioico	B	4,49	381
Ib.92		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,10 4,17	376 376

le.93		[3-Oxo-3-(4-oxooctahidroquinolin-1-il)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,46 3,53	390 390
le.94		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,15	390
le.95		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,22	390
lb.96		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,17 4,25	376 376
lm.17*		1-[4-(Octahidroisoquinolin-2-sulfonil)butiril]piperidin-4-ona	B	3,25 3,31	371 371
lm.18*		4-(Octahidroisoquinolin-2-sulfonil)-1-piperidin-1-ilbutan-1-ona	B	3,93	357
lm.19*		1-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonil)butan-1-ona	B	3,04 3,11	373 373
lm.20*		4-(Octahidroisoquinolin-2-sulfonil)-1-perhidroazepin-1-ilbutan-1-ona	B	4,02 4,09	371 371

Im.21*		1-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butan-1-ona	B	4,37 4,45	385 385
Im.22*		4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)-1-(perhidrooxazocin-1-il)butan-1-ona	B	423 4,30	385 385
Im.23*		1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butan-2-ona	B	3,15 3,22	373 373
Im.24*		1-(4-metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butan-2-ona	B	4,12 4,19	371 371
Im.25*		1-(3-metilpiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butan-2-ona	B	4,11 4,18	371 371
Im.26*		N-ciclohexil-N-metil-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butiramida	B	4,31 4,37	385 385
Im.27*		1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butan-1-ona	B	3,87 3,93	393 393
Im.28*		1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)butan-1-ona	B	3,87 3,94	393 393
Im.29		4-(octahidroisoquinolin-1-sulfonyl)-1-(octahidroquinolin-1-il)butan-1-ona	B	4,51	411
Im.30		4-(octahidroisoquinolin-2-sulfonyl)-1-(octahidroquinolin-2-il)butan-1-ona	B	4,63 4,70	411 411
Ia.168		4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-(6-octahidroindol-1-il)butan-1-ona	B	4,33 4,41	361 361
Ia.169		4-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-(6-octahidroindol-1-il)pentan-1,5-diona	B	4,38 4,48	375 375

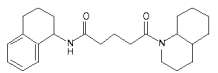
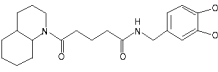
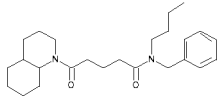
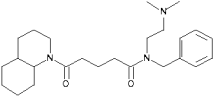
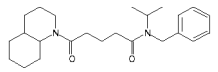
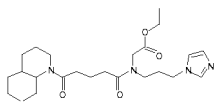
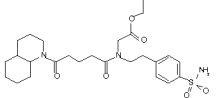
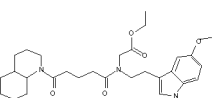
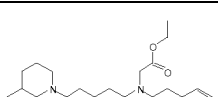
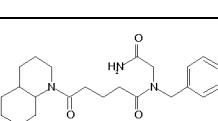
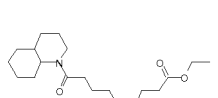
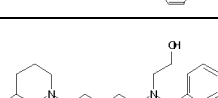
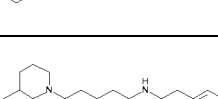
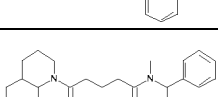
Ia.170		1-[4-(2-fluorofenil)pipe-razin-1-il]-6-(octahidroquinolin-1-il)hexano-1,6-diona	B	4,09	430
Ia.171		1-(octahidroquinolin-1-il)-6-(4-oxooctahidroquinolinil-1-il)hexano-1,6-diona	B	3,72	403
Ia.172		N-[3-1H-imidazol-1-il)-propil]amida del ácido 5-octanidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,29	361
Ia.173		N-(2,4-diclorofenetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,20	425, 427
Ia.174		N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,47	426

Ia.175		N-(3,4-dimetiloxifenetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,41	417
Ia.176		N-(2-piridin-2-il)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,34	358
Ia.177		N-(4-aminofenetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,44	372
Ia.178		N-(3,3-difenilpropil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,28	447

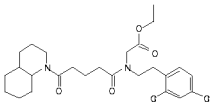
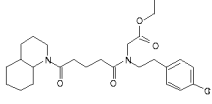
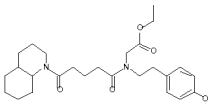
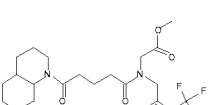
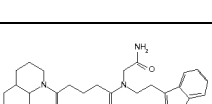
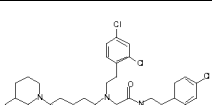
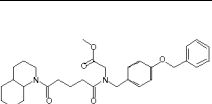
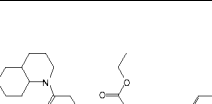
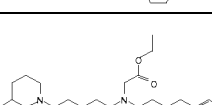
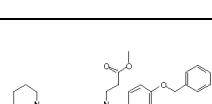
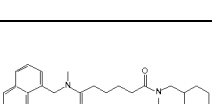
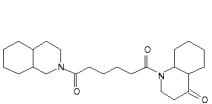
la.179		N-(2-metoxifenetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,74	387
la.180		N-(2-clorofenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,88	391
la.181		N-(4-sulfamoilfenetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,97	436
la.182		N-(2-fenoxietil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,67	373
la.183		N-(3-metoxifenetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,65	387
la.184		N-(3-clorofenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,92	391
la.185		N-[2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,56	401
la.186		N-[(1-fenilciclopropil)metil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,92	383
la.187		N-[2-naftalen-2-ilet]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,05	407
la.188		N-[(R)-2-fenil-2-hidroxi)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,19	373
la.189		N-[(1R,2S)-1-2-fenil-1-hidroxi)propan-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,37	387
la.190		N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,77	369
la.191		Éster metílico del ácido (2S)-3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(octahidroquinolin-1-il)- 5-oxipentanamida]propanoico	B	3,21	431
la.192		N-[2-(tiofen-2-il)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,58	363

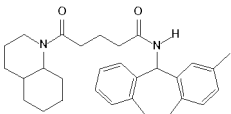
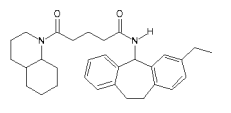
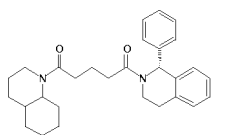
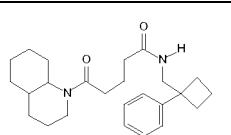
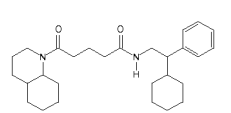
la.193		<i>N</i> -(4-clorofenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,93	391
la.194		<i>N</i> -(2,2-difenilpropil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,39	447
la.195		<i>N</i> -(2,2-difeniletil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,16	443
la.196		<i>N</i> -(4-metilfenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,88	371
la.197		<i>N</i> -(4-metilfenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,61	387
la.198		<i>N</i> -(3-fluorofenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,72	375
la.199		<i>N</i> -(4-hidroxifenil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,10	373
la.200		<i>N</i> -(1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propan-2-il)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,88	403
la.201		<i>N</i> -(1-hidroxi-1-(3-hidroxifenil)propan-2-il)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,00	403
la.202		<i>N</i> -[2-(5-hidroxi-1 <i>H</i> -indol-3-iletil)]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,04	412
la.203		<i>N</i> -[(<i>R</i>)-1-amino-3-fenil-1-oxopropan-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,19	400
la.204		<i>N</i> -[(4-feniltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,89	441
la.205		<i>N</i> -[2-fenilpropil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,02	395
la.206		<i>N</i> -[2-(naftalen-1-il)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,06	407
la.207		<i>N</i> -[(4-feniltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,06	427
la.208		<i>N</i> -[(<i>S</i>)-3-fenil-1-oxo-1-[pirrolidin-1-il]propan-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,65	454

la.209		N-[(S)-1-(ciclohexilamino)-3-fenilpropan-1-oxo-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,06	482
la.210		N-[(S)-1-amino-3-fenil-1-oxopropan-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,19	400
la.211		N-fenetilamida del ácido N-(2-amino-2-oxoetil)-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,41	414
la.212		N-[(S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,15	439
la.213		1-(2-fenil-4-metilpiperazin-1-il)-5-(octahidroquinolin-1-il)penta-no-1,5-diona del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,58	412
la.214		N-bencil-N-etilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,06	371
la.215		N-(4-metoxibencil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,50	373
la.216		N-(4-(trifluorometil)bencil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,97	411
la.217		N-[(R)-1-fenilatil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,70	357
la.218		N,N-dibencilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,53	433
la.219		N-(9H-fluoren-9-il)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,19	417
la.220		Éster etílico del ácido 2-(N-bencil-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamida)acético	B	4,12	429
la.221		N-[ciano(fenil)metil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,68	368
la.222		N-bencidrilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,15	419
la.223		Éster metílico del ácido (2R)-2-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamido]-2-fenilacético	B	3,67	401

la.224		<i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,96	383
la.225		<i>N</i> -(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,46	387
la.226		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -butilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,51	399
la.227		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	2,83	414
la.228		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -[isopropilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,22	385
la.229		Éster etílico del ácido 2-[<i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamido]acético	B	2,67	447
la.230		Éster etílico del ácido 2-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxo- <i>N</i> -(4-sulfamoilfenil)pentanamido]acético	B	3,43	522
la.231		Éster etílico del ácido 2-[<i>N</i> -[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -3-il)etil]-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxo- <i>N</i> -[2-(piridin-2-il)etil]pe3ntanamido]acético	B	3,92	512
la.232		Éster etílico del ácido 2-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxo- <i>N</i> -[2-(piridin-2-il)etil]pentanamido]acético	B	2,79	444
la.233		<i>N</i> -(2-amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -bencilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,29	400
la.234		Éster etílico del ácido 3-[<i>N</i> -bencil-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamido]propanoico	B	4,15	443
la.235		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(2-hidroxietil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,47	387
la.236		<i>N</i> -(1,2-difeniletil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,21	433
la.237		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilamida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,53	433

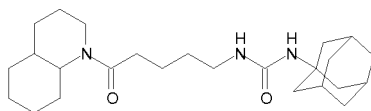
la.238		N-(4-clorobencil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,82	377
la.239		N-(4-(trifluorometoxi)bencil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,06	437
la.240		N-[3-(trifluorometoxi)bencil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,06	427
la.241		N-fenetil-N-[2-(fenetilamino)-2-oxoetil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,97	411
la.242		N-fenetil-N-[2-(fenetilamino)-2-oxoetil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,25	518
la.243*		N-[2-oxo-2-([2-(tiofen-2-il)etil]amino)etil]-N-[2-(tiofen-2-iletil)]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,11	530
la.244		N-[(S)-3-fenil-1-hidroxiopropan-2-il]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,31	387
la.245		N-[(S)-1-feniletil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,70	357
la.246		Éster etílico del ácido 2-[N-(4-hidrofenetil)-5-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopentanamido]acético	B	3,59	459
la.247		Éster etílico del ácido 2-[N-(3,4-dimetoxifenetil)-5-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopentanamido]acético	B	3,91	503
la.248		Éster etílico del ácido 2-[N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopentanamido]acético	B	4,04	492
la.249		Éster etílico del ácido 2-[N-[2-(1H-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]-5-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopentanamido]acético	B	3,47	498
la.250		Éster metílico del ácido 2-[N-(4-nitrofenenetil)-5-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopentanamido]acético	B	4,10	488

la.251		Éster etílico del ácido 2-[<i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-3-octahidroquinolin-1-il]-5-oxopentanamido]acético	B	4,73	511
la.252		Éster etílico del ácido 2-[<i>N</i> -(4-clorofenil)-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamido]acético	B	4,45	477
la.253		Éster etílico del ácido 2-[<i>N</i> -(4-metoxifenil)-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamido]acético	B	4,14	473
la.254		Éster metílico del ácido 2-[5-octahidroquinolinil-1-il]-5-oxo- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)bencil]pentanamido]acético	B	4,27	483
la.255		<i>N</i> -(2-amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	3,34	453
la.256		<i>N</i> -(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-oxoetil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	5,13	654, 656
la.257		Éster metílico del ácido 2-[<i>N</i> -4-(benciloxi)bencil]-5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanamido]acético	B	4,48	521
la.258		Éster etílico del ácido 2-[5-octahidroquinolinil-1-il]-5-oxo- <i>N</i> -[4-fenoxi-bencil]pentanamido]acético	B	4,65	521
la.259		Éster etílico del ácido 2-[5-octahidroquinolinil-1-il]-5-oxo- <i>N</i> -[4-fenil-butil]pentanamido]acético	B	4,34	471
la.260		Éster metílico del ácido 3-[<i>N</i> -[4-(bencil)-5-(octahidroquinolinil-1-il)-5-oxopentanamido]propanoico	B	4,48	535
la.261		<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(naftalen-1-ilmetil)amida del ácido 6-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-oxohexanoico	B	4,31 4,40	421 421
la.262		1-(octahidroisoquinolin-2-il)-6-(4-oxooctahidroquinolin-1-il)hexano-1,5-diona	B	3,72 3,81	403 403

la.263		(3-metil-10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]ciclohepten-5-il)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	C	5,01	459
la.264		(3-etil-10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]ciclohepten-5-il)amida	C	5,20	473
la.265		5-[(<i>R</i>)-1-fenil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il]-1-(octahidro-Quinolinil-1-il)-pentano-1,5-diona	C	5,02	445
la.266		(1-fenil-ciclobutilmetil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	C	4,64	397
la.267		(2-ciclohexil-2-fenil-etil)amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	C	5,19	439

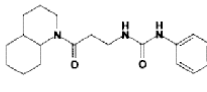
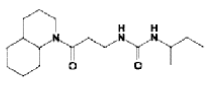
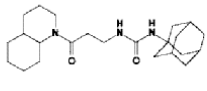
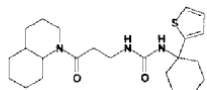
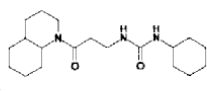
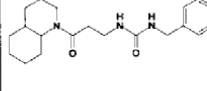
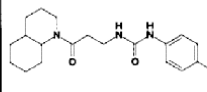
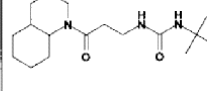
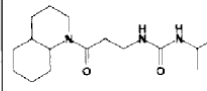
* Ejemplos comparativos

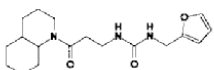
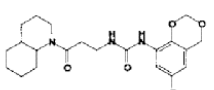
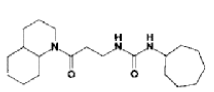
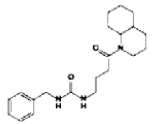
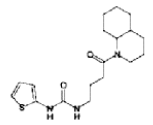
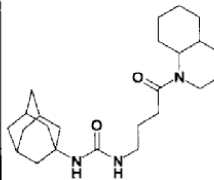
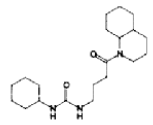
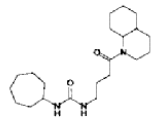
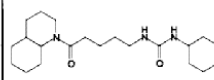
Ej. le.1: 1-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]-3-triciclo[3.3.1.1.3]-1decan-1-ilurea

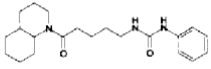
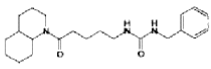
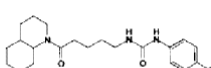
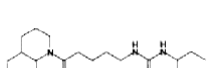
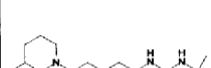
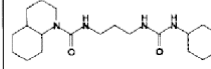


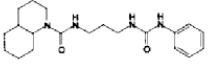
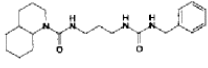
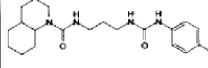
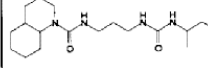
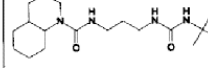
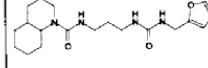
- 5 Se disuelven 35 mg (0,15 mmol) del intermedio Vc.4 en 2 ml de THF anhidro y 23 μ l (0,25 mmol) de Et₃N. Una vez disueltos se añaden lentamente 17,3 mg (0,1 mmol) de isocianato de 1-adamantilo y se lleva a reflujo durante 2 días. Posteriormente se añade AcOEt y la solución resultante se lava secuencialmente con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida proporcionando 47,5 mg de un aceite amarillento identificado como el ejemplo le.1. Procedimiento B: tr: 4,27 min; m/z: 416.

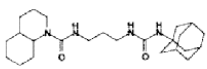
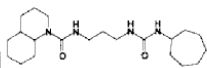
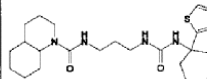
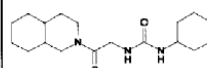
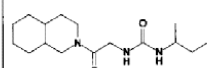
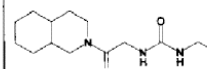
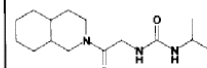
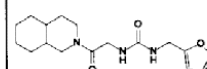
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al ejemplo le.1.

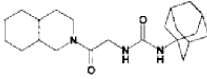
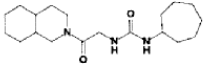
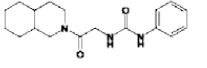
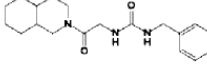
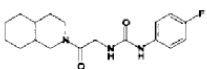
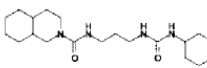
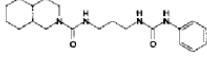
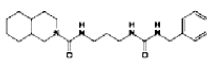
Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
le.2		1-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-fenilurea	B	3,49	330
le.3		1-s-Butil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	B	3,28 3,56	310 310
le.4		1-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilurea	B	4,18	388
le.5		1-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-(4-tiofen-2-iltetrahidropiran-4-il)urea	B	3,40	420
le.6		1-Ciclohexil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	6,55	336
le.7		1-Bencil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	6,28	344
le.8		1-(4-Fluorofenil)-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	6,56	348
le.9		1-t-Butil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	6,25	310
le.10		1-Isopropil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	5,65	296

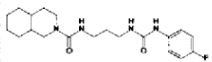
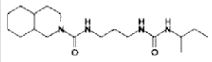
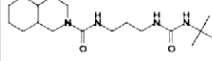
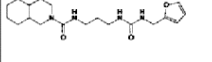
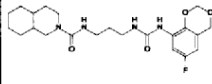
le.11		1-Furan-2-ilmetil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	5,85	334
le.12		1-(6-Fluoro-4- <i>H</i> -1,3-benzodioxin-8-il)-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	6,75	406
le.13		1-Cicloheptil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]urea	A	6,93	350
le.18		1-Bencil-3-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]urea	B	3,44	358
le.19		1-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-3-tiofen-2-ilurea	B	3,41	350
le.20		1-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-3-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilurea	B	4,18	402
le.21		1-Ciclohexil-3-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]urea	B	3,59	350
le.22		1-Cicloheptil-3-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]urea	B	3,80	364
le.23		1-Ciclohexil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,69	364

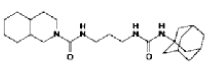
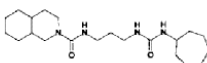
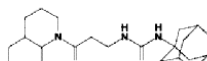
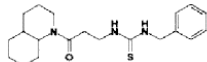
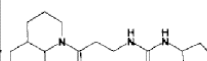
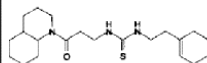
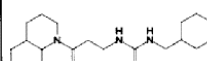
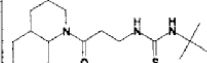
le.24		1-[5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]-3-fenilurea	B	3,614	358
le.25		1-Bencil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,554	372
le.26		1-(4-Fluorofenil)-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,677	376
le.27		1-s-Butil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,442	338
le.28		1-t-Butil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,55	338
le.29		1-Isopropil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,245	324
le.30		1-Furan-2-ilmetil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,339	362
le.31		1-Cicloheptil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]urea	B	3,888	378
lg.1		[3-(3-Ciclohexilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,603	365

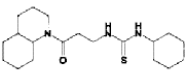
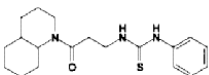
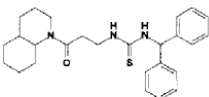
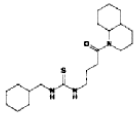
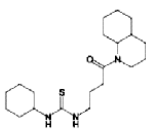
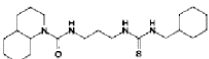
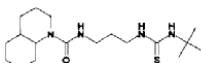
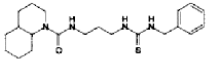
Ig.2		[3-(3-Fenilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,52	359
Ig.3		[3-(3-Bencilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,45	373
Ig.4		{3-[3-(4-Fluorofenil)ureido]propil}amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,58	377
Ig.5		[3-(3-s-butilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,33	339
Ig.6		[3-(3-t-Butilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,48	339
Ig.7		[3-(3-Furan-2-ilmetilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,22	363

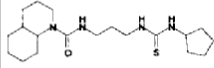
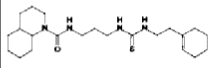
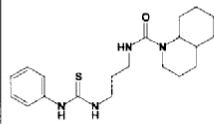
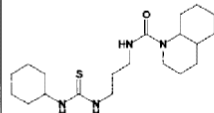
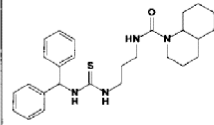
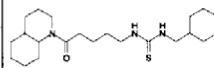
Ig.8		[3-(3-Tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ylureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,26	417
Ig.9		[3-(3-Cicloheptilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,80	379
Ig.10		{3-[3-(4-Tiofen-2-iltetrahidropiran-4-il)ureido]propil}amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,47	449
Ie.32		1-Ciclohexil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,52 3,62	322 322
Ie.33		1-s-Butil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,35	296
Ie.34		1-Etil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	2,78 2,90	268 268
Ie.35		1-Isopropil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,01 3,12	282 282
Ie.36		1-Furan-2-ilmetil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,15 3,26	320 320

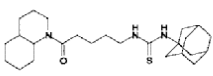
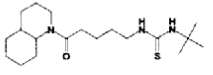
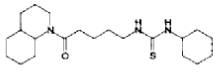
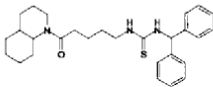
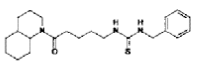
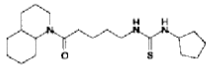
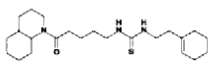
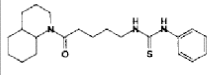
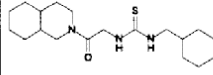
le.37		1-[2-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-3-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ilurea	B	4,25	374
le.38		1-Cicloheptil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,83	336
le.39		1-[2-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-3-fenilurea	B	3,60	316
le.40		1-Bencil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,41 3,50	330 330
le.41		1-(4-Fluorofenil)-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,57 3,67	334 334
lg.11		[3-(3-Ciclohexilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,59 3,68	365 365
lg.12		[3-(3-Fenilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,51 3,60	359 359
lg.13		[3-(3-Bencilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,45 3,54	373 373

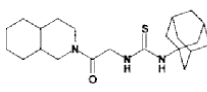
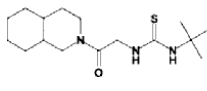
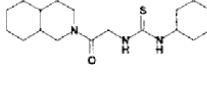
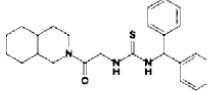
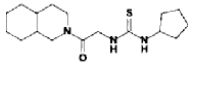
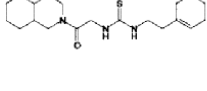
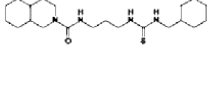
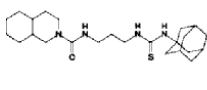
Ig.14		{3-[3-(4-Fluorofenil)ureido]propil}amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,57 3,66	377 377
Ig.15		[3-(3-s-Butilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,33 3,42	339 339
Ig.16		[3-(3-t-Butilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,46 3,56	339 339
Ig.17		[3-(3-Furan-2-ilmetilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,22 3,32	363 363
Ig.18		{3-[3-(6-Fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)ureido]propil}amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,67 3,75	435 435

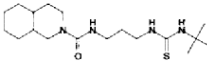
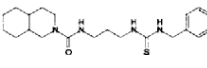
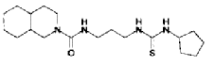
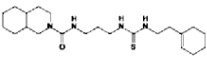
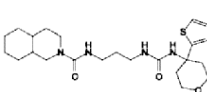
lg.19		[3-(3-Tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-ylureido)propyl]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,23 4,31	417 417
lg.20		[3-(3-Cicloheptilureido)propyl]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,79 3,88	379 379
le.43		1-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-Tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-iltiourea	B	4,68	404
le.44		1-Bencil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	B	3,88	360
le.45		1-Ciclopentil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	B	3,84	338
le.46		1-(2-Ciclohex-1-eniletil)-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	B	4,40	378
le.47		1-Ciclohexilmetil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	A	7,92	366
le.48		1- <i>t</i> -Butil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	A	7,11	326

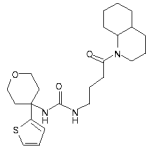
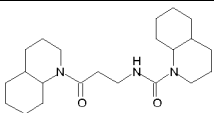
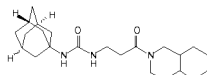
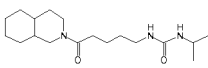
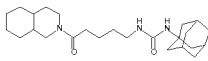
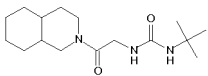
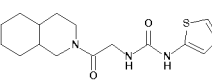
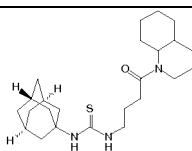
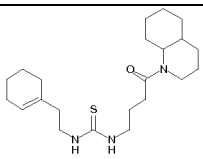
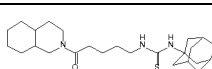
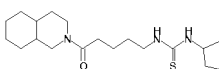
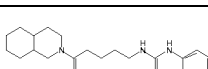
le.49		1-Ciclohexil-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	A	7,47	352
le.50		1-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-feniltiourea	A	6,94	346
le.51		1-Benzidril-3-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]tiourea	A	8,22	436
le.52		1-Ciclohexilmetil-3-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]tiourea	B	4,33	380
le.53		1-Ciclohexil-3-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]tiourea	B	4,10	366
Ig.21		[3-(3-Ciclohexilmetiltioureydo)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,23	395
Ig.22		[3-(3- <i>t</i> -Butiltioureydo)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,79	355
Ig.23		[3-(3-Benciltioureydo)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,82	389

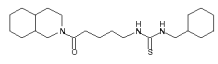
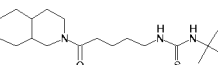
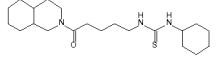
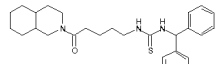
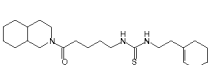
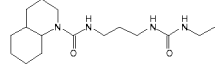
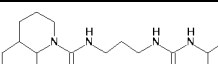
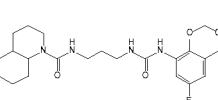
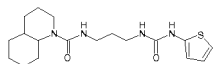
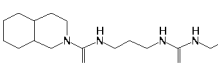
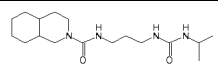
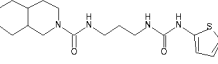
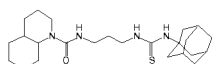
Ig.24		[3-(3-Ciclopentiltioureido)propil] amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,79	367
Ig.25		{3-[3-(2-Ciclohex-1-eniletil)tioureido]propil}amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,32	407
Ig.26		[3-(3-Feniltioureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,66	375
Ig.27		[3-(3-Ciclohexiltioureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,00	381
Ig.28		[3-(3-Benzidrilthioureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	4,41	465
Ie.54		1-Ciclohexilmetil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,32	394

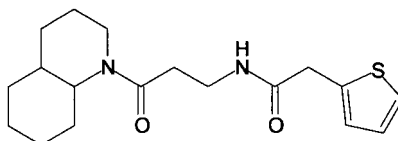
le.55		1-[5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]-3-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-iltiourea	B	4,67	432
le.56		1- <i>t</i> -Butil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	3,90	354
le.57		1-Ciclohexil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,10	380
le.58		1-Benzidril-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,49	464
le.59		1-Bencil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	3,93	388
le.60		1-Ciclopentil-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	3,89	366
le.61		1-(2-Ciclohex-1-eniletil)-3-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,42	406
le.62		1-[5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]-3-feniltiourea	B	3,81	374
le.63		1-Ciclohexilmetil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]tiourea	B	4,35 4,44	352 352

le.64		1-[2-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-3-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-iltiurea	B	4,77 4,81	390 390
le.65		1- <i>t</i> -Butil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]tiurea	B	3,90 4,01	312 312
le.66		1-Ciclohexil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]tiurea	B	4,10 4,19	338 338
le.67		1-Benzidril-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]tiurea	B	4,52 4,59	nd nd
le.68		1-Ciclopentil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]tiurea	B	3,89 3,99	324 324
le.69		1-(2-Ciclohex-1-eniletil)-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]tiurea	B	4,45 4,53	364 364
Ig.29		[3-(3-Ciclohexilmetiltiureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,22 4,30	395 395
Ig.30		[3-(3-Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-1-iltiureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,65 4,71	433 433

lg.31		[3-(3- <i>t</i> -Butiltioureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,78 3,87	355 355
lg.32		[3-(3-Benciltioureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,81 3,89	389 389
lg.33		[3-(3-Ciclopentiltioureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,78 3,87	367 367
lg.34		{3-[3-(2-Ciclohex-1-eniletil)tioureido]propil}amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	4,31 4,39	407 407
lg.35		{3-[3-(4-Tiofen-2-iltetrahidropiran-4-il)ureido]propil}amida del ácido octahidroisoquinolin-2-carboxílico	B	3,45 3,54	449 449

le.70		1-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-3-[4-oxobutil]-3-[4-(tiofen-2-il)tetrahidropiran-4-il]urea	B	3,43	434
le.71		N-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida	B	4,09	376
le.72		1-[(3s,5s,7s)-adamantan-1-il]-3-[3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]urea	B	4,17 4,26	388 388
le.73		1-isopropil-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]urea	B	4,60 4,68	324 324
le.74		1-[(3s,5s,7s)-adamantan-1-il]-3-[5-octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]urea	B	4,27 4,35	416 416
le.75		1-t-butil-3-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]urea	B	3,47	296
le.76		1-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-3-(tiofen-2-il)urea	B	3,50	322
le.77		1-[(3s,5s,7s)-adamantan-1-il]-3-[4-(octahidroisoquinolin-1-il)-4-oxobutil]tiourea	B	4,68	418
le.78		1-[2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]-3-[4-(-(octahidroisoquinolin-1-il)-4-oxobutil]tiourea	B	4,44	392
le.79		1-[(3s,5s,7s)-adamantan-1-il]-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,57 4,74	432 432
le.80		1-ciclopentil-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	3,88 3,98	366 366
le.81		3-fenil-1-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]-tiourea	B	3,81 3,87	374 374

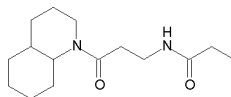
le.82		1-(ciclohexilmetil)-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,32 4,40	394 394
le.83		1-t-butil-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	3,89 3,99	354 354
le.84		1-(ciclohexil-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,09 4,18	380 380
le.85		1-bencidril-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,49 4,56	464 464
le.86		1-[2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]-3-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]tiourea	B	4,41 4,49	406 406
Ig.36		N-[3-(3-etilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-1-carboxílico	B	2,91	311
Ig.37		N-[3-(3-isopropilureido)propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-1-carboxílico	B	3,13	325
Ig.38		N-[3-[3-(6-fluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)ureido]propil]amida del ácido octahidroisoquinolin-1-carboxílico	B	3,69	435
Ig.39		N-[3-[3-tiofenil-2-il)ureido]propil]amida del ácido octahidroquinolin-1-carboxílico	B	3,34	365
Ig.40		N-[3-(3-etilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-2-carboxílico	B	3,02	311
Ig.41		N-[3-(3-isopropilureido)propil]amida del ácido octahidroquinolin-2-carboxílico	B	3,23	325
Ig.42		N-[3-[3-(tiofen-2-il)ureido]propil]amida del ácido octahidroquinolin-2-carboxílico	B	3,51	365
Ig.43		N-[3-[3-[(3s,5s,7s)-adamantan-1-il]tioureido]propil]amida del ácido 5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentanoico	B	4,67	433

Ejemplo Id.1: N-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-2-tiofen-2-ilacetamida

A una solución de 21,3 mg (0,15 mmol) de ácido 2-tienilacético en 2 ml de AcOEt se añaden 46 µl de Et₃N, 30,4 mg (15 mmol) de HOBT y 43,1 mg (15 mmol) de EDC; se le añaden 35 mg (0,17 mmol) de la amina intermedia Vc.3. La suspensión formada se mantiene con agitación durante 18 h. A continuación se trata con agua y se añade más AcOEt, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con más AcOEt. Se juntan las fases orgánicas y se

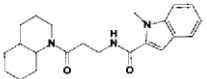
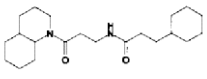
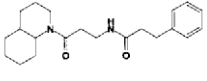
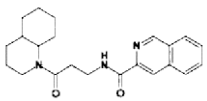
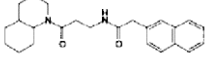
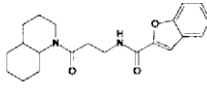
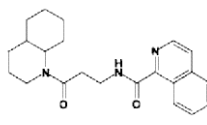
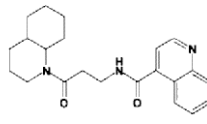
lavan sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 , HCl 1N y salmuera. Posteriormente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (30:1) de DCM-MeOH , proporcionando 5 mg de un aceite identificado como el ejemplo Id.1. Procedimiento A: tr: 6,30 min; m/z: 335.

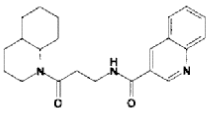
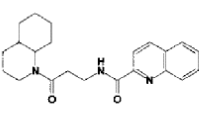
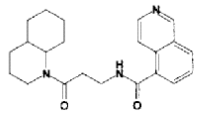
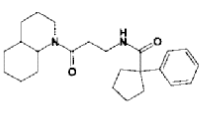
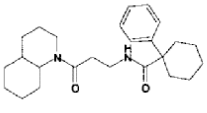
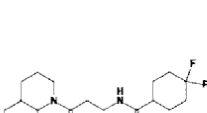
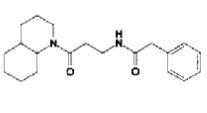
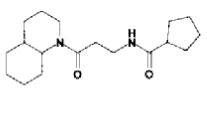
5 **Ejemplo Id.2: N-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]propionamida**

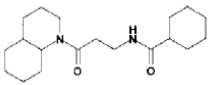
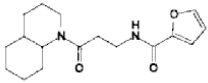
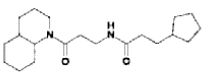
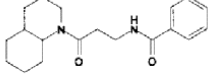
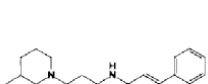
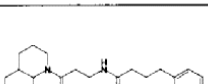
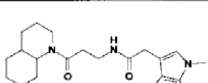
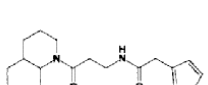
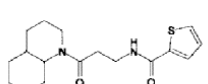


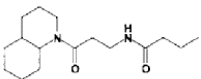
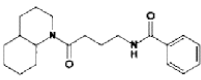
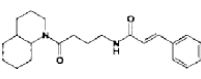
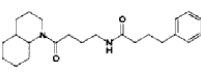
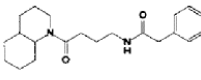
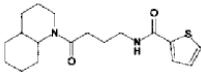
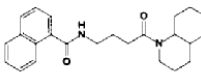
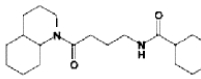
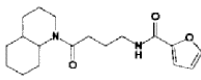
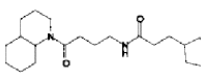
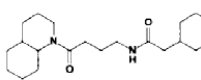
10 A una solución de 13 μl (0,15 mmol) de cloruro de propionilo en 2 ml de AcOEt se añaden 35 mg (0,17 mmol) de la amina intermedia Vc.3 y 46 μl de Et_3N . La solución formada se mantiene con agitación durante 18 h. A continuación se trata con agua y se añade más AcOEt , se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con más AcOEt . Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 , HCl 1N y salmuera. Posteriormente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 11 mg del ejemplo Id.2. Procedimiento A: tr: 5,35 min; m/z: 267.

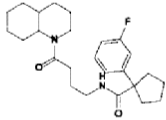
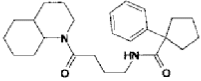
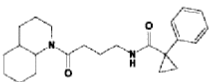
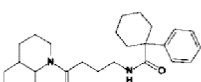
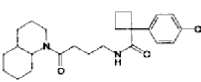
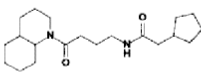
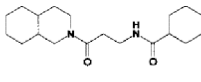
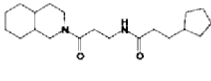
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a los ejemplos Id.1 o Id.2:

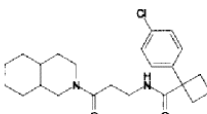
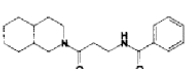
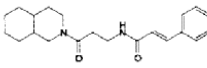
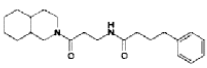
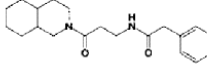
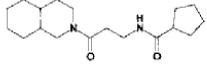
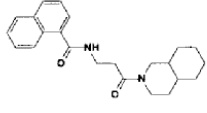
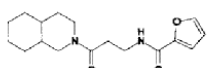
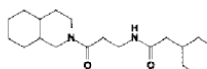
Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
Id.3		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico	A	7,41	368
Id.4		3-Ciclohexil- <i>N</i> -[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]propionamida	A	7,70	349
Id.5		<i>N</i> -[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-fenilpropionamida	A	6,71	343
Id.6		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico	A	7,05	366
Id.7		2-Naftalen-2-il- <i>N</i> -[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]acetamida	A	7,16	379
Id.8		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido benzofuran-2-carboxílico	A	7,03	355
Id.9		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico	A	7,11	366
Id.10		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido quinolin-4-carboxílico	A	5,65	366

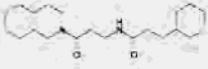
Id.11		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido quinolin-3-carboxílico	A	6,00	366
Id.12		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido quinolin-2-carboxílico	A	7,29	366
Id.13		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido isoquinolin-5-carboxílico	A	4,68	366
Id.14		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-fenilciclopentancarboxílico	A	7,87	383
Id.15		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-fenilciclohexancarboxílico	A	8,21	397
Id.16		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 4,4-difluorociclohexancarboxílico	A	6,49	357
Id.17		N-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-2-fenilacetamida	A	6,42	329
Id.18		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido ciclopentancarboxílico	A	6,39	307

Id.19		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido ciclohexancarboxílico	A	6,76	321
Id.20		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido furan-2-carboxílico	A	5,89	305
Id.21		3-Ciclopentil-N-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]propionamida	A	7,28	335
Id.22		N-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]benzamida	A	6,39	315
Id.23		(E)-N-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3-fenilacrilamida	A	6,77	341
Id.24		N-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-4-fenilbutiramida	A	7,05	357
Id.25		2-(1-Metil-1H-indol-3-il)-N-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]acetamida	A	6,83	382
Id.26		N-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-2-tiofen-3-ilacetamida	A	6,27	335
Id.27		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido tiofen-2-carboxílico	A	6,26	321
Id.28		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido naftalen-1-carboxílico	A	7,09	365

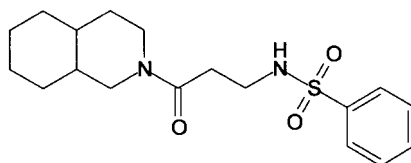
Id.29		<i>N</i> -[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]butiramida	A	5,79	281
Id.30		<i>N</i> -[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]benzamida	A	6,43	329
Id.31		(<i>E</i>)- <i>N</i> -[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-3-fenilacrilamida	A	6,75	355
Id.32		<i>N</i> -[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-4-fenilbutiramida	A	7,03	371
Id.33		<i>N</i> -[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-2-fenilacetamida	A	6,44	343
Id.34		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido tiofen-2-carboxílico	A	6,32	335
Id.35		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido naftalen-1-carboxílico	A	7,04	379
Id.36		[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido ciclohexancarboxílico	A	6,77	335
Id.37		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido furan-2-carboxílico	A	5,87	319
Id.38		3-Ciclopentil- <i>N</i> -[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]propionamida	A	7,27	349
Id.39		2-Ciclohexil- <i>N</i> -[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]acetamida	A	7,14	349

Id.40		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido 1-(3-fluorofenil)ciclopentancarboxílico	A	7,95	415
Id.41		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido 1-fenilciclopentancarboxílico	A	7,83	397
Id.42		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico	A	7,23	369
Id.43		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido 1-fenilciclohexancarboxílico	A	8,16	411
Id.44		[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]amida del ácido 1-(4-clorofenil)ciclobutancarboxílico	A	7,94	417
Id.45		2-Ciclopentil-N-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]acetamida	A	6,77	335
Id.46		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido ciclohexancarboxílico	A	6,74 6,93	321 321
Id.47		3-Ciclopentil-N-[3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]propionamida	A	7,27 7,44	335 335

Id.48		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-(4-clorofenil)ciclobutancarboxílico	A	7,95 8,09	403, 405 403, 405
Id.49		<i>N</i> -[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]benzamida	A	6,34 6,53	315 315
Id.50		(<i>E</i>)- <i>N</i> -[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]-3-fenilacrilamida	A	6,71 6,88	341 341
Id.51		<i>N</i> -[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]-4-fenilbutiramida	A	7,02 7,19	357 357
Id.52		<i>N</i> -[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]-2-fenilacetamida	A	6,41 6,59	329 329
Id.53		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido ciclopentancarboxílico	A	6,38 6,57	307 307
Id.54		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido naftalen-1-carboxílico	A	7,04 7,21	365 365
Id.55		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido furan-2-carboxílico	A	5,84 6,05	305 305
Id.56		2-Ciclohexil- <i>N</i> -[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]acetamida	A	7,14 7,30	335 335

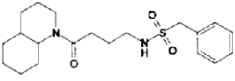
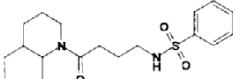
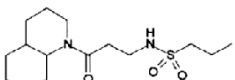
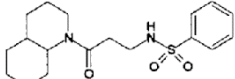
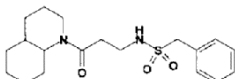
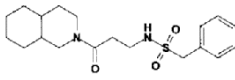
Id.57		3-Ciclohexil-N-[3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]propionamida	A	7,67 7,83	349 349
Id.58		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-(3-fluorofenil)ciclopentancarboxílico	A	7,95 8,09	401 401
Id.59		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-fenilciclopentancarboxílico	A	7,84 7,99	383 383
Id.60		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico	A	7,25 7,41	355 355
Id.61		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido 1-fenilciclohexancarboxílico	A	8,17 8,31	397 397
Id.62		[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]amida del ácido tiofen-2-carboxílico	A	6,21 6,39	321 321

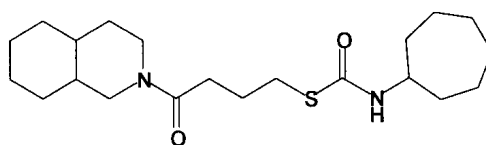
Ejemplo It.1: N-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]propionamida



5 A una solución de 18,1 mg (0,10 mmol) de cloruro de bencenosulfonilo en 2 ml de AcOEt se añaden 23,4 mg (0,11 mmol) de la amina intermedia Vc.6 y 29 μ l de Et₃N. La solución formada se mantiene con agitación a ta durante 18 h. A continuación, se trata con agua y se añade más AcOEt, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con más AcOEt. Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, HCl 1 N y salmuera. Posteriormente se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una
 10 mezcla (1:1) de hexano-AcOEt, proporcionando 23 mg de una pasta amarillenta identificada como el ejemplo It.1. Procedimiento A: tr: 6,76 min/6,97 min; m/z: 351/351.

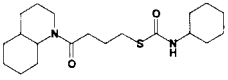
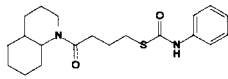
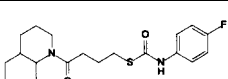
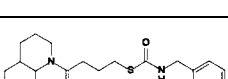
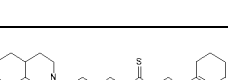
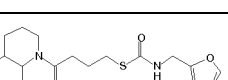
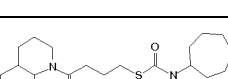
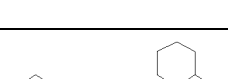
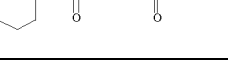
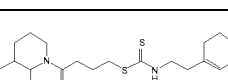
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al ejemplo It.1:

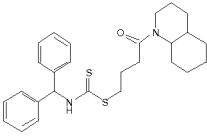
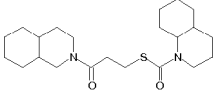
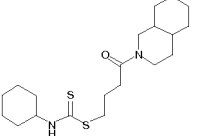
Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
It.2		<i>N</i> -[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]- <i>C</i> -fenilmetansulfonamida	A	6,84	379
It.3		<i>N</i> -[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]benzosulfonamida	A	6,79	365
It.4		[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido propan-1-sulfónico	A	6,26	317
It.5		<i>N</i> -[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]benzosulfonamida	A	6,82	351
It.6		<i>N</i> -[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]- <i>C</i> -fenilmetansulfonamida	A	6,85	365
It.7		<i>N</i> -[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]- <i>C</i> -fenilmetansulfonamida	A	6,84 7,01	365 365

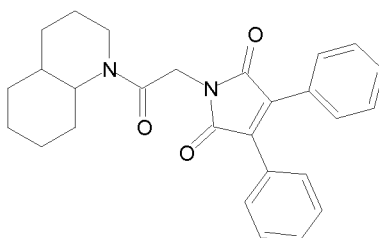
Ejemplo Ip.1: *S*-[4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]éster del ácido cicloheptiltiocarbámico

5 A una solución, a 0 °C, de 35 mg (0,15 mmol) del intermedio IVp.4 y 23 μ l de Et₃N en 2 ml de THF se le añade 12,8 μ l de cicloheptilisocianato (0,1 mmol). Acabada la adición se deja agitar a reflujo durante 24 h. Posteriormente a la mezcla de reacción se añade AcOEt y se lava secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (200:3) de DCM-MeOH, proporcionando 23 mg de una pasta incolora identificada como el ejemplo Ip.1. Procedimiento B: tr: 4,63 min; m/z: 381.

10 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ejemplo Ip.1:

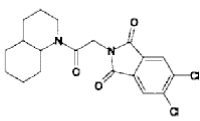
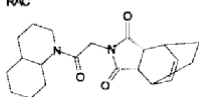
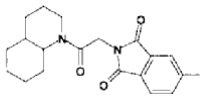
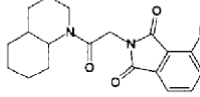
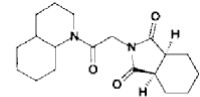
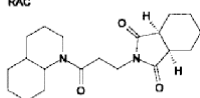
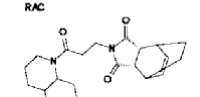
Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
Ip.2		S-[4-octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido ciclohexiltiocarbámico	B	4,34	367
Ip.3		S-[4-octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido feniltiocarbámico	B	4,14	341
Ip.4		S-[4-octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido (4-fluorofenil)tíocarbámico	B	4,19	379
Ip.5		4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido benciltiocarbámico	B	4,08	375
Ip.6		4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido (2-ciclohex-1-eniletí)ditíocarbámico	B	5,19	409
Ip.7		S-[4-octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido (furan-2-ilmetil)carbámico	B	3,82	365
Ip.8		S-[4-octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido cicloheptiltiocarbámico	B	4,54	381
Ip.9		S-[3-octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]éster del ácido octahidroquinolin-1-tiocarbámico	B	4,94	393
Ip.10		4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido bencilditíocarbámico	B	4,54	391
Ip.11		4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido [2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]ditíocarbámico	B	5,13	409
Ip.12		4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido ciclohexilditíocarbámico	B	4,82	393

Ip.13		4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]éster del ácido bencidrilotiocarbámico	B	4,98	467
Ip.14		S-[3-octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]éster del ácido oxahidroquinolin-1-tiocarbámico	B	4,93 5,02	393 393
Ip.15		4-(octahidroquinolin-2-il)-4-oxobutil]éster del ácido ciclohexilditiocarbámico	B	4,82 4,89	383 383

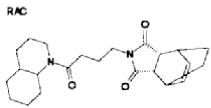
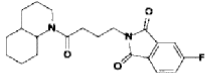
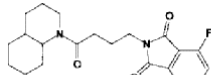
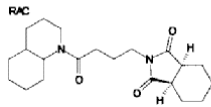
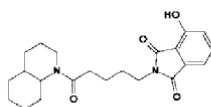
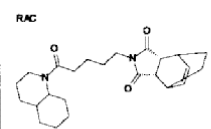
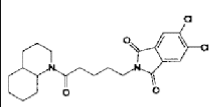
Ejemplo Ik.1: 1-[2-(octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]-3,4-difenilpirrol-2,5-diona

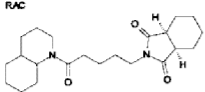
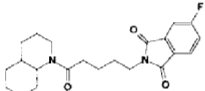
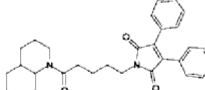
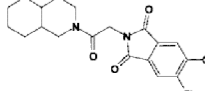
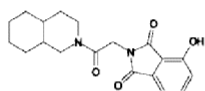
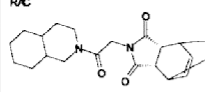
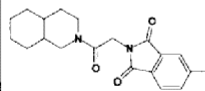
5 A una solución de 34 mg (0,13 mmol) de 3,4-difenilfuran-2,5-diona en 2 ml de DMF se le añaden 22 mg de la amina intermedia Vc.2 (0,11 mmol). Acabada la adición se deja agitar a 100 °C durante 48 h. Posteriormente a la mezcla de reacción se añade AcOEt y se lava secuencialmente con agua, solución al 5 % de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (3:2) de hexano-AcOEt, proporcionando 7,5 mg de una pasta identificada como el ejemplo Ik.1. Procedimiento A: tr: 8,55 min; m/z: 429.

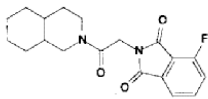
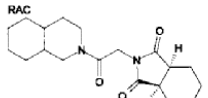
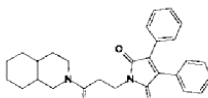
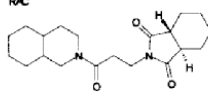
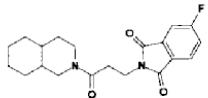
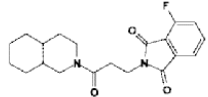
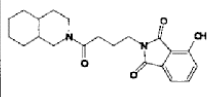
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al ejemplo Ik.1:

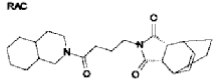
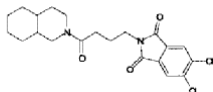
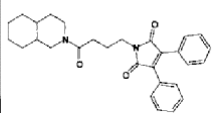
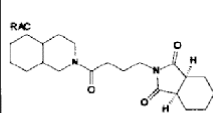
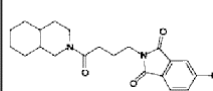
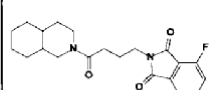
Ej.	estructura	nombre	Proced.	tr (min)	m/z
Ik.2		5,6-Dicloro-2-[2-(octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	8,12	395, 397, 399
Ik.3		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-[2-(Octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-en-3,5-diona	A	6,85	357
Ik.4		5-Fluoro-2-[2-(octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	7,16	345
Ik.5		4-Fluoro-2-[2-(octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	7,03	345
Ik.6		(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>)-2-[2-(Octahidroquinolin-1-il)-2-oxoetil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	6,76	333
Ik.7		(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)-2-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	6,89	347
Ik.8		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-en-3,5-diona	A	7,07	371

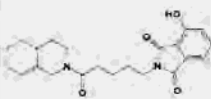
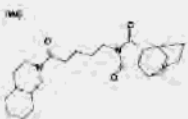
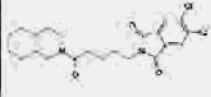
Ik.9		(3a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	6,89	347
Ik.10		4-Hidroxi-2-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	6,28	357
Ik.11		5-Fluoro-2-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	7,25	359
Ik.12		5,6-Dicloro-2-[3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	8,27	409, 411, 413
Ik.13		1-[3-(Octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]-3,4-difenilpirrol-2,5-diona	A	8,62	443
Ik.14		5,6-Dicloro-2-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	8,43	423, 425, 427
Ik.15		1-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-3,4-difenilpirrol-2,5-diona	A	8,75	457
Ik.16		(3a <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	7,04	361

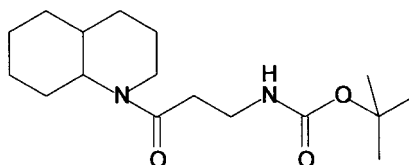
Ik.17		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-en-3,5-diona	A	7,14	385
Ik.18		5-Fluoro-2-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	7,38	373
Ik.19		4-Fluoro-2-[4-(octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	7,19	373
Ik.20		(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>)-2-[4-(Octahidroquinolin-1-il)-4-oxobutil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	7,13	361
Ik.21		4-Hidroxi-2-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	6,64 6,69	385 385
Ik.22		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-[5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-en-3,5-diona	A	7,32	399
Ik.23		5,6-Dicloro-2-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	8,62	437, 439, 441

Ik.24		(3a <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-2-[5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	7,22	375
Ik.25		5-Fluoro-2-[5-(octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	7,61	387
Ik.26		1-[5-(Octahidroquinolin-1-il)-5-oxopentil]-3,4-difenilpirrol-2,5-diona	A	8,90	471
Ik.27		5,6-Dicloro-2-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	8,24	395, 397, 399
Ik.28		4-Hidroxi-2-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	6,45	343
Ik.29		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-[2-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-ene-3,5-diona	A	7,02	357
Ik.30		5-Fluoro-2-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	7,14 7,31	345 345

Ik.31		4-Fluoro-2-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona	A	7,19	345
Ik.32		(3aR,7aS)-2-[2-(Octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	6,76 6,94	333 333
Ik.33		1-[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]-3,4-difenilpirrol-2,5-diona	A	8,61 8,73	443 443
Ik.34		(3aR,7aR)-2-[3-(Octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	6,89 7,07	347 347
Ik.35		5-Fluoro-2-[3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	7,36	359
Ik.36		4-Fluoro-2-[3-(octahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropil]isoindol-1,3-diona	A	7,01 7,18	359 359
Ik.37		4-Hidroxi-2-[4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	6,45 6,61	371 371

Ik.38		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-[4-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-en-3,5-diona	A	7,14 7,32	385 385
Ik.39		5,6-Dicloro-2-[4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	8,43 8,56	423, 425, 427 423, 425, 427
Ik.40		1-[4-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]-3,4-difenilpirrol-2,5-diona	A	8,77 8,89	457 457
Ik.41		(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)-2-[4-(Octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]hexahidroisoindol-1,3-diona	A	7,04 7,22	361 361
Ik.42		5-Fluoro-2-[4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	7,39 7,55	373 373
Ik.43		4-Fluoro-2-[4-(octahidroisoquinolin-2-il)-4-oxobutil]isoindol-1,3-diona	A	7,20 7,36	373 373

Ik.44		4-Hidroxi-2-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	6,64 6,80	385 385
Ik.45		(2R,6S)-4-[5-(Octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]-4-azatriciclo[5.2.2.0 ^(2,6)]undec-8-en-3,5-diona	A	7,50	399
Ik.46		5-Fluoro-2-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	7,59 7,75	387 387
Ik.47		5,6-Dicloro-2-[5-(octahidroisoquinolin-2-il)-5-oxopentil]isoindol-1,3-diona	A	8,60 8,72	437, 439, 441 437, 439, 441

Ejemplo Ij.1: *t*-butiléster del ácido [3-(octahidroquinolin-1-il)-3-oxopropil]carbámico

5 A una solución de 21 mg (0,1 mmol) del intermedio Vc.3 en 2 ml de DCM se le añaden 0,12 mg (1 μ mol) de 4-dimetilaminopiridina y 43 mg (0,2 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agita 18 h a ta. Se evapora el disolvente y posteriormente se añade agua y AcOEt, se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con AcOEt, las fases orgánicas reunidas se lavan secuencialmente con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla (20:1) de DCM-MeOH, proporcionando 6,5 mg de una

10 pasta incolora identificada como el ejemplo Ij.1. Procedimiento A: tr: 7,15 min; m/z: 311.

Ejemplos farmacológicos

Determinación de la actividad inhibidora de 11beta-HSD1 en la fracción microsomal de células HEK293 transfectadas

15 A una placa de 96 pocillos se añadieron 99 μ l de una mezcla de reacción que contenía [³H]-cortisona 80 nM, NADPH 1 mM y 40 μ g/ml de la preparación de microsomas de células HEK-293 transfectadas establemente con el clon de 11-beta-HSD1, disuelto en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, KCl 100 mM, NaCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM / 100 ml H₂O).

Los inhibidores a analizar fueron disueltos en DMSO al 100 % y la concentración final en la reacción fue del 1%.

La mezcla de reacción se incubó durante 2 horas a 37 °C con agitación. El volumen total de reacción por pocillo era de 100 µl. Simultáneamente se preparó la solución de *parada* (5 mg/ml de perlas Spa con proteína A, tampón de bloqueo Superblock, ácido glicirretínico 30 µM, 1 µg/ml de anticuerpo monoclonal anticortisol), incubándose con agitación durante dos horas, a ta y protegido de la luz. Pasadas dos horas, se dispensaron en la placa de reacción 50 µl de la solución de *parada* a cada pocillo y se dejaron incuban durante dos horas a ta con agitación y protegido de la luz. Una vez acabada la segunda incubación, la placa se leyó en un contador de centelleo Microbeta 1450 Tritalux (Wallac®) durante 30 segundos por pocillo.

Determinación de la actividad inhibidora de 11beta-HSD2 en la fracción microsomal de células HEK293 transfectadas

A una placa de 96 pocillos se añadieron 59 µl de la mezcla de reacción. Esta contenía NAD⁺ 1 mM y 80 µg/ml de la preparación de microsomas de células HEK-293 transfectadas establemente con el clon de 11beta-HSD2, disuelto en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, KCl 100 mM, NaCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM/100 ml de H₂O). Los inhibidores a analizar se disolvieron en DMSO al 100 % y la concentración final en la reacción fue del 1 %. La mezcla de reacción se preincubó durante 30 minutos a 37 °C con agitación. Se añadieron 40 µl del sustrato de la reacción, [³H]-cortisol 3,2 nM disuelto en tampón de ensayo. Se incubo a 37 °C durante dos horas con agitación. Simultáneamente se preparó la solución de *parada*, incubándose durante dos horas a ta y protegida de la luz. Pasado este tiempo se añadieron 50 µl de la solución de *parada* para finalizar la reacción y se dejó incuban durante dos horas a ta, con agitación y protegida de la luz. La señal emitida por el complejo perlas de SPA-cortisol se midió en el contador de centelleo Tritalux Microbeta 1450 (Wallac®) durante 30 segundos por pocillo. En este caso la medición es de unión al sustrato y no al producto como en el ensayo para la isoenzima tipo 1.

En la tabla siguiente se indican los valores de actividad de algunos compuestos descritos en los ejemplos expresados como porcentaje de inhibición a una concentración de 10 µM.

Ejemplo	% Inhibición (10µM)	
	11beta-HSD1	11beta-HSD2
Ia.59	100	0
Ia.61	93	0
Ia.66	100	6
Ib.8	100	5
Ib.18	100	10
Ib.80	100	13
Ie.16	100	5
Ib.8	100	0
Id.6	100	0
Id.12	100	0
If.1	100	0
Ik.25	100	6
If.8	100	4

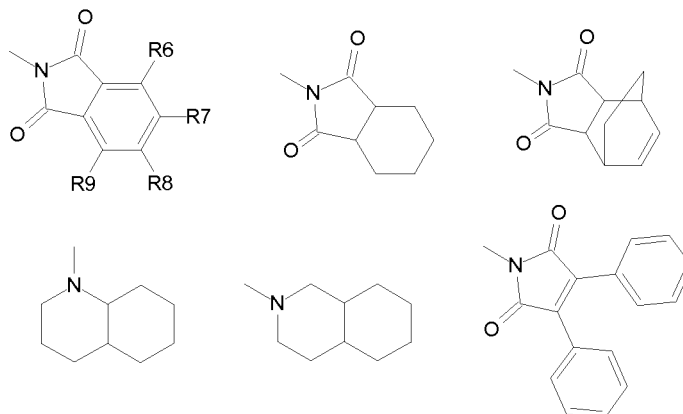
$$\text{Cyclohexane ring} - \left[\text{CH}_2 \right]_p - \text{N} - \text{Y} - \text{W}_1 - \left[\text{CH}_2 \right]_n - \text{W}_2 - \text{V}$$

5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

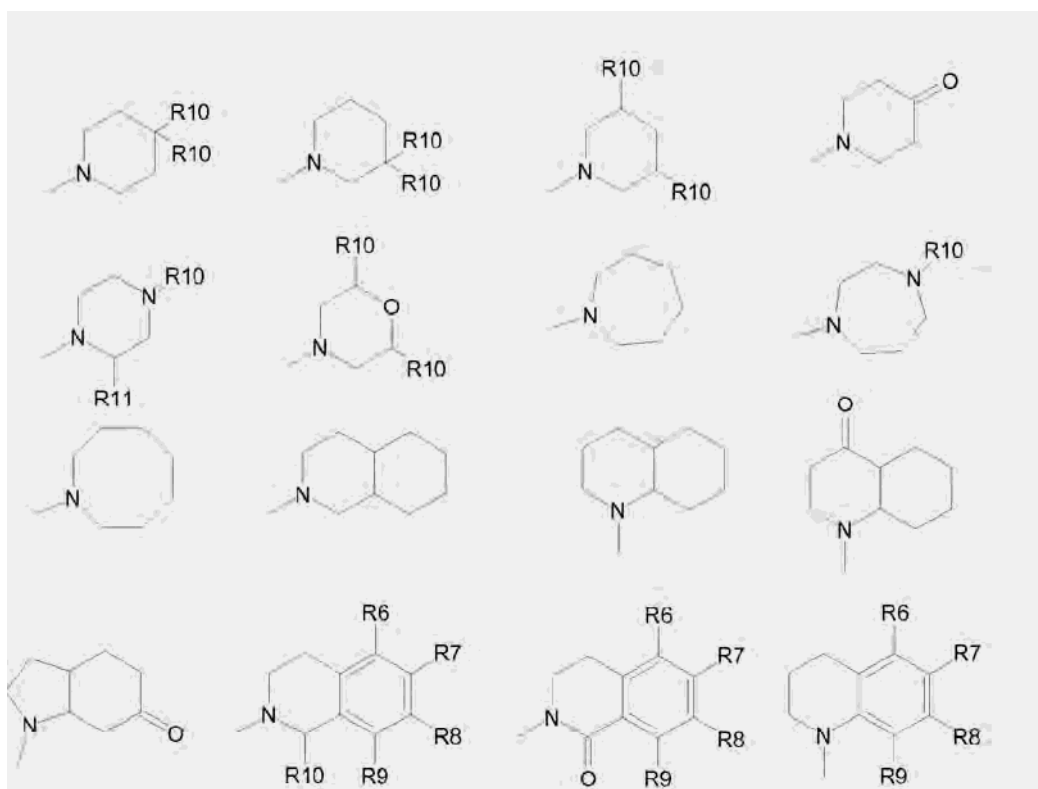
Y es un birradical CO,

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4,

V es un radical seleccionado de -CO-T, -CS-T y -SQ-T, o un radical seleccionado de:



107



en el que R2 y R3 están seleccionados independientemente de H, COR4, SO₂R4, C₁₋₄ alquilo, arilo, bencilo, fenetilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₁₂ cicloalquilo o heterociclo,

5 en el que cuando R2 o R3 es un alquilo o un alquenilo estos están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de F, OR4, NR4R5, COOR4, CONR4R5, C₃₋₁₀ cicloalquilo, arilo y heterociclo;

10 en el que cuando R2 o R3 es un arilo, un bencilo, un fenetilo, un cicloalquilo o un heterociclo, estos están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de NH₂, F, Cl, CN, NO₂, COOH, COOR4, OR4, OCF₃, SH, SR4, CONR4R5, SO₂NR4R5, COR4, NR1COR4, OCOR4, SOR4, SO₂R4 y heterociclo,

en el que cuando R2 o R3 es un cicloalquilo este está opcionalmente sustituido con uno o varios anillos bencénicos, el benceno está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcóxido o halógeno,

15 en el que R4 y R5 están seleccionados independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, arilo, bencilo, fenetilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₁₂ cicloalquilo y heterociclo,

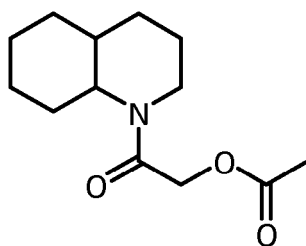
en el que opcionalmente R4 y R5 están unidos entre sí formando un ciclo de 3 a 8 enlaces,

en el que R6, R7, R8 y R9 están seleccionados independientemente de H, OR4, F y Cl,

20 en el que R10 se selecciona independientemente entre H, OH, F, C₁₋₄ alquilo, COOR11, COR11, fenilo, bencilo, bencidrilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo y heterociclo y en el que el alquilo, fenilo, bencilo, bencidrilo, cicloalquilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente de NH₂, F, Cl, CN, NO₂, COOH, COOR4, OR4, CF₃, SH, SR4, CONR4R5, SO₂NR4R5, COR4, NR1COR4, OCOR4, SOR4, SO₂R4 y C₁₋₄ alquilo;

y R11 está seleccionado de H, C₁₋₄ alquilo y C₃₋₁₀ cicloalquilo;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea

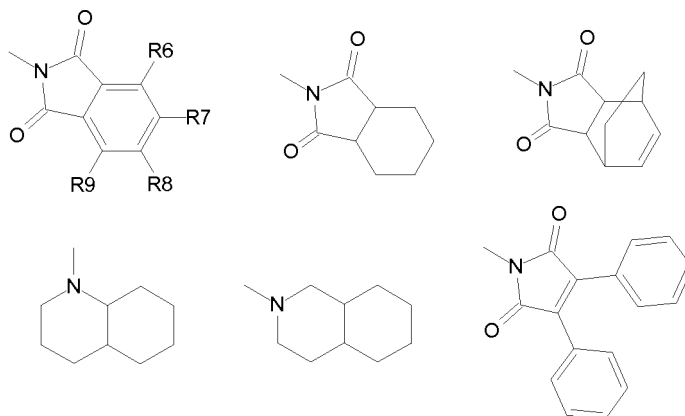


2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que W1 y W2 están seleccionados independientemente entre un enlace, S y NR1.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R1 es H.

5 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que V está seleccionado de -CO-T, -CS-T y -SO₂-T.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que V está seleccionado de



6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que T está seleccionado de NR₂R₃, R₂, OR₂ y SR₂.

10 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ están seleccionados independientemente de H, COR₄, SO₂R₄, C₁₋₄ alquilo, fenilo, naftilo, bencilo, fenetilo, C₁₋₄ alqueno, C₃₋₁₀ cicloalquilo y heterociclo.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R₂ y R₃ están seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alqueno.

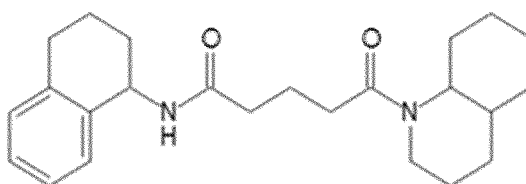
15 9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R₂ o R₃ están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OR₄, NR₄R₅, COOR₄, CONR₄R₅, fenilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, hexenilo, naftilo y heterociclo.

10. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R₂ y R₃ están seleccionados independientemente de fenilo, bencilo, fenetilo y C₃₋₁₀ cicloalquilo.

20 11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₆, R₇, R₈ y R₉ están seleccionados independientemente de H, OR₄, F y Cl y en el que R₁₀ está seleccionado independientemente de H, OH, F, alquilo C₁₋₄, COOR₁₁, COR₁₁, fenilo, bencilo y bencilidilo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que s es 1 y p es 0.

13. El compuesto según la reivindicación 1, que es



14. El compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar como un medicamento.

- 5 15. El compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades causadas por trastornos asociados a 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11-beta-HSD1) en los que la enfermedad causada por trastornos asociados a 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 es glaucoma, presión ocular elevada, trastornos metabólicos, obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, diabetes, aterosclerosis, síndrome de Cushing, soriasis, artritis reumatoide, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer o neurodegeneración.
16. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad causada por trastornos asociados a 11beta-HSD1 es glaucoma o síndrome metabólico.